Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die Überlebensdaten von Patienten mit Krebs des Magen-Darm-Traktes einschließlich Leber, Gallensystem und Pankreas und deren Änderung im untersuchten Zeitraum

Eine statistische Untersuchung an 2939 Fällen aus den Jahren 1958 bis 1977 der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Joachim Kleeberg
aus Tübingen

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0001

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die Überlebensdaten von Patienten mit Krebs des Magen-Darm-Traktes einschließlich Leber, Gallensystem und Pankreas und deren Änderung im untersuchten Zeitraum

Eine statistische Untersuchung an 2939 Fällen aus den Jahren 1958 bis 1977 der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Joachim Kleeberg
aus Tübingen

1985

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Bockhorn
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Ostendorf

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Methodik	3
3.	Die Überlebensdaten der Patienten mit einem Magenkrebs	30
4.	Die Überlebenskurve der Patienten mit einem Dünndarmkrebs	82
5.	Die Überlebenskurve der Patienten mit einem Leberkrebs	84
6.	Die Überlebensdaten der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom	86
7.	Die Überlebenskurve der Patienten mit einem Gallengangscarcinom	104
8.	Die Überlebensdaten der Patienten mit einem Pankreascarcinom	106
9.	Die Überlebensdaten der Patienten mit einem Colonkrebs und einem Sigmakrebs	120
10.	Die Überlebensdaten der Patienten mit einem Rectumkrebs	143
11.	Diskussion	169
12.	Zusammenfassung	203
13.	Literaturverzeichnis	209
	Lebenslauf	222

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG :

Die Malignität eines Krebses wird nach dem Überleben seines Trägers beurteilt. Das Überleben wird statistisch mit Überlebenskurven und bestimmten Überlebensraten angegeben.
Es gibt viele Faktoren, sogenannte " Prognostische Faktoren ", die das Überleben und somit die Überlebenskurven und -raten beeinflussen.
In dieser Arbeit wurden folgende prognostische Faktoren daraufhin untersucht, ob und in welcher Weise sie das Überleben seines Trägers bestimmen :

1. Die Operation, deren Art und deren Radikalität
2. Die histologische Klassifikation des Tumors (Typing)
3. Die histologische Differenzierung des Tumors (Grading)
4. Die Ausdehnung des Tumors, beschrieben durch das klinische Stadium (nach der TNM - Klassifikation)

Das Kollektiv dieser Arbeit umfaßte 2939 Patienten mit einem Carcinom oder nicht-epithelialen malignen Tumor des Magens, des Dünndarms, der Leber, der Gallenblase, des Gallengangs, des Pankreas, des Colons, des Rectums und des Anus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor : Prof. Dr. L. Koslowski) aus den Jahren 1958 bis 1977 .

Der Erfassungszeitraum , 1958 bis 1977 , wurde daraufhin untersucht, in wieweit Änderungen in der operativen Therapie - falls sie stattgefunden haben - die Überlebenskurven beeinflußt haben.

In einigen Arbeiten (42 , 94) wurde ein weiterer prognostischer Faktor angegeben.
Humphrey et al (42) fanden in einer sonst homogenen

Patientengruppe mit einem viszeralen Carcinom eine " High - Risk - Group " mit hoher Mortalitätsrate und eine " Low - Risk - Group " mit niedriger Mortalitätsrate. Er postulierte daraufhin einen bisher nicht identifizierbaren, maligneren, schnell wachsenden und schnell metastasierenden Typ eines Carcinoms und einen benigneren, langsam wachsenden Typ.
Das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde daraufhin untersucht.

An dem selben Patientenkollektiv untersuchte U. Staehle (97) die anamnestischen Daten und deren Änderungen im Erfassungszeitraum von 1958 bis 1977 .
Die Auswahlkriterien der in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden schon von U. Staehle (97) definiert.
Die in dieser Arbeit verwendeten Angaben zur Operation und zum Tumor, speziell zur Klassifikation nach dem TNM - System der UICC (100) , wurden ebenso von U. Staehle (97) definiert und erläutert.

2. METHODIK :

2.1. Grundsätzliche Vorbemerkungen zur Berechnung von Überlebenszeiten :

Zur Berechnung von Überlebensraten, Überlebenskurven und Überlebenstafeln benötigt man einige wohl definierte und aussagekräftige Methoden. Es sind viele zum Teil sehr komplizierte Methoden zur Berechnung obiger Daten bekannt; die drei Einfachsten sind :

1. die " Direkte Methode " mit der Angabe bestimmter Überlebens- oder Heilungsraten, z.B. einer 5-Jahres-Überlebensrate, (40)

   die Sterbetafelmethode (79 , 100) und

3. die Methode nach Kaplan und Meier einschließlich dem Logranktest (47 , 79 , 100) .

Sie sind auch für den Laien verständlich und anwendbar und allgemeinhin genauer und sensitiver als alle anderen erwogenen Methoden (79).

Mit der Direkten Methode können nur bestimmte Überlebens- oder Heilungsraten, z.B. die 5-Jahres-Überlebensrate, berechnet werden. Außerdem können nur die Patienten herangezogen werden, deren Eintrittspunkt in die Studie mindestens 5 Jahre (im Beispiel) vor dem Studienschluß-tag liegt. (40)
Vorteil : Einfaches Errechnen bestimmter Überlebensraten.
Nachteil : Es werden die Patienten, die nicht bis zum Tod oder bis zu einer bestimmten Zeitspanne (hier 5 Jahre) beobachtet werden konnten, nicht mit berücksichtigt.

Außerdem sind die Vertrauensintervalle größer.

Im Gegensatz dazu erlauben die Methode nach Kaplan und Meier und die Sterbetafelmethode

1. die Angabe von Überlebenskurven (mit sogenannten kumulativen Überlebensraten) ,
2. Hereinnahme aller Patienten in die Berechnung, auch derjenigen, die nicht komplett beobachtet werden konnten, und somit resultiert ein höherer Informationsgewinn,
3. die Angabe engerer Vertrauensintervalle.

Die Sterbetafelmethode stellt eine Vergröberung der Methode nach Kaplan und Meier dar. (100)
Von der UICC empfohlen und hier angewandt wurde die Methode nach Kaplan und Meier und deren Vergleichstest, der Logrank-Test (100) .

2.2. Definition der Überlebenszeit jedes einzelnen Patienten :

Für jeden einzelnen Patienten sind zwei genau definierte Zeitpunkte erforderlich, zwischen denen die persönliche Überlebenszeit gemessen wird.
Der Anfangspunkt ergibt sich bei einer prospektiven Studie aus dem Datum, zu dem entschieden wird, daß der Patient in die Studie aufgenommen und einer Patientengruppe zugeteilt wird, also dem Datum der Randomisierung (79) .
Bei einer retrospektiven Studie braucht man ein wohl definiertes Datum, das bei allen Patienten schriftlich fixiert ist. Das kann nicht der Zeitpunkt der ersten Symptome oder der Diagnosestellung sein, da diese zu ungenau festgehalten sind. Dagegen immer angegeben und eindeutig definiert ist das Datum der Erstoperation am Tumor, oder das Datum der Laparotomie, bei der entschieden wurde, keine gegen den Tumor gerichtete Behandlung durchzuführen. Aus der entsprechenden Überlebenstafel direkt ablesen läßt sich dann auch der Wert einer z.B. als radikal bezeichneten Operationsart.

Der Endpunkt ergibt sich aus dem Zeitpunkt, an dem die Studie abgeschlossen und mit der Auswertung begonnen wird. In dieser Arbeit war das der 31.12.1980 .
Alle Patienten, die 1980 noch gelebt haben, wurden als lebend eingetragen. Bei gestorbenen Patienten wurde der Zeitpunkt des Todes angegeben und Patienten, die der Erfassung vorher verloren gegangen waren, wurden mit ihrem letzten Datum als verschollen eingetragen.

Zum Ende der Studie noch lebende Patienten und verschollene Patienten erhalten nach der Methode von Kaplan und Meier (100) eine zensierte Überlebenszeit.

Die Unterscheidung - lebend oder verschollen - spielt bei der Auswertung keine Rolle.
Dadurch ist es möglich, auch bei unvollständiger Beobachtung alle Patienten in die Überlebenstafel einzubeziehen und eine möglichst genaue Schätzung der Überlebenskurve aller Patienten durchzuführen.
Es muß aber das Ziel sein, möglichst alle Patienten bis zu deren Tod oder zum Ende der Studie zu verfolgen. (40 , 79 , 100)

2.3. Einige Definitionen :

2.3.1. Überlebensrate :

Die statistische Überlebenswahrscheinlichkeit eines Kollektivs von Patienten wird in Überlebensraten dargestellt, d.h. es wird der nach einem bestimmten Zeitraum noch lebende Anteil von Patienten bestimmt. Unwichtig dabei ist, ob die entsprechenden Patienten tumorfrei sind oder nicht. (40)

2.3.2. Heilungsrate :

Die Heilungsraten (NED = non evidence of diesease) geben denjenigen Anteil an Patienten an, der nach einem bestimmten Zeitraum frei von Tumorrezidiv und Tumormetastasen ist.
Zur Angabe von Heilungsraten benötigt man für alle Patienten die Todesursache (am Tumor gestorben oder nicht) und bei Lebenden die Information, ob sie tumorfrei sind oder nicht. Da diese Angabe in einer retrospektiven Studie nicht immer möglich ist. bleibt das Berechnen einer Heilungsrate auf prospektive Studien beschränkt. (40)

2.3.3. Beobachtete oder unkorrigierte Überlebensrate :
Die beobachtete oder unkorrigierte Überlebensrate gibt den Anteil nach einem bestimmten Zeitraum überlebender Patienten an, ohne die Ursache des Todes zu berücksichtigen und eine Alterskorrektur vorzunehmen. (40)

2.3.4. Alterkorrigierte Überlebensrate :
Einige aus der Gruppe der untersuchten Krebspatienten wären bestimmt auch infolge der " normalen Sterbewahrscheinlichkeit " im Erfassungszeitraum gestorben, wenn sie nicht an einem Tumor erkrankt wären.
Deshalb wird die beobachtete Überlebensrate mit der Überlebenswahrscheinlichkeit einer tumorfreien Bevölkerungsgruppe gleichen Alters und gleichen Geschlechts verglichen. Die Differenz entspricht dann der tumorbedingten Sterblichkeit. Notwendig ist das in Patientengruppen von relativ hohem Lebensalter, da dann die Differenz zwischen beobachteten und alterskorrigierten Überlebensraten bedeutend sein kann. (40)
Wenn man allerdings zwei Patientengruppen vergleicht, die sich in ihrer Alterverteilung ungefähr entsprechen, ist die Alterskorrektur überflüssig. Bedingung sind nicht zu kleine Patientengruppen.

2.3.5. Vertrauensintervalle :
Untersucht werden immer nur Stichproben - bestimmte Patientengruppen - aus größeren Populationen, z.B. alle an einem Magencarcinom in der Bundesrepublik Deutschland erkrankten Patienten.
Nimmt man nun verschiedene Stichproben aus der selben Gesamtpopulation, so unterliegen die Resultate der Stichprobenschwankung.
Das bedeutet, daß die Überlebenskurven verschiedener Stichproben (einzelne Patientengruppen) derselben Gesamtpopulation nicht identisch verlaufen.

Berechnet werden soche Schwankungen mit Hilfe des Standardfehlers (standard error , SE) .
Die wahre Überlebensrate (einer bestimmten Zeitspanne) der gesamten Population liegt aufgrund statistischer Überlegungen in 95 von 100 Fällen innerhalb des Bereiches von zwei Standardfehlern auf jeder Seite der berechneten Rate für die zufällige Stichprobe.
Dieser Bereich wird als " 95 % Vertrauensintervall " mit (± 2 SE) zur betreffenden Überlebensrate angegeben. (79 , 100)

2.3.6. Überlebenskurve :
Die Darstellung des " Überlebensverhaltens " einer Patientengruppe in einem bestimmten Zeitraum geschieht in einer Überlebenskurve.

Es wird im Allgemeinen eine lineare Darstellung der Zeit und der Prozentangaben gewählt. Aus ihr können die Überlebensraten zu jedem beliebigen Zeitpunkt abgelesen werden (sogenannte kumulative Überlebensraten) .

Wird für die vertikale Achse, " % Überlebende " , eine Logarithmische Skala gewählt, so kann man aus der Neigung der Überlebenskurve zu jeder vorgegebenen Zeit die (jährliche) Mortalitätsrate der dann noch Überlebenden berechnen.

Die Überlebenskurve einer homogenen Population ist eine exponentielle Funktion, allerdings nur über einen begrenzten Zeitraum, da es ein zeitliches Ende gibt.

Ist der Umfang einer Gruppe von Patienten relativ groß, so fällt die Überlebenskurve über eine begrenzte Anzahl von Jahren ebenfalls exponentiell ab.

Überträgt man diese Überlebenskurve in einen halblogarithmischen Maßstab,

X - Achse : Zeit , linear

Y - Achse : % Überlebende , logarithmisch ,

ergibt sich eine Gerade, deren Schnittpunkt (extrapoliert) mit der Y - Achse die Ausgangsgröße der Gruppe darstellt, und deren Steigung die Mortalitätsrate angibt. (42)

Wenn nun die so untersuchte Gruppe von Patienten aus zwei Subpopulationen besteht, welche sich signifikant in ihren jeweiligen Überlebenskurven unterscheiden, dann wird die Überlebenskurve der gesamten Patientengruppe in einem ersten Zeitabschnitt hauptsächlich durch diejenige Subpopulation bestimmt, die eine wesentlich höhere Mortalitätsrate hat.
Der zweite Zeitabschnitt, deren Anfang durch einen Knick in der auf halblogarithmischem Papier gezeichneten Überlebenskurve gekennzeichnet ist, wird fast vollständig durch jene Subpopulation bestimmt, die eine geringere Mortalitätsrate hat.
In die Überlebenskurve der gesamten Patientengruppe lassen sich nunmehr zwei Ausgleichsgeraden konstruieren, deren Steigungen die jährliche Mortalitätsrate der betreffenden Gruppe anzeigen und deren extrapolierte Schnittpunkte mit der Y - Achse den Anteil der Subpopulation an der gesamten Patientengruppe angeben (42) . (42)

2.3.7. Wertigkeit der graphischen Methode der Interpolation zur Bestimmung von Mortalitätsraten :

Da die Interpolation der Geraden in die halblogarithmische Darstellung der Überlebenskurve graphisch erfolgt, ist die Methode mit einem relativ hohen Unsicherheitsfaktor behaftet. Deshalb sind die Werte der jährlichen

Mortalitätsraten der Subpopulationen nur ein Anhalt. Andererseits läßt sich der Zeitpunkt der Änderung der Mortalitätsrate hinreichend genau bestimmen, so daß die Einflüsse der Subpopulationen auf ihre maßgeblichen Zeiträume jeweils getrennt untersucht werden können.

2.4. Berechnung von Überlebenskurven nach der Methode von Kaplan und Meier (47 , 79 , 100) :

Diese Methode ist einfach und enthält alle detaillierten Informationen über die angefallenen Überlebenszeiten (echt oder zensiert).
Bei überschaubarer Patientenzahl (etwa weniger als 100 Patienten) läßt sich die Methode von Hand durchrechnen. Die großen Patientenkollektive, z.B. des Magenkrebses, wurden mit Hilfe eines entsprechenden Rechnerprogramms im Computer ausgewertet (83) .

Anhand der 28 Patienten mit einem Plattenepithelcarcinom des Analkanals und des Anus sollen die Prinzipien der Methode kurz erläutert werden.

1. Man benötigt die Überlebenszeiten aller 28 Patienten. Sie werden hier in Wochen angegeben, siehe Tabelle 1 .

   Da die Anfangs- und Endpunkte der Überlebenszeiten genaue Datumsangaben waren, wurde im Computerprogramm mit Überlebenstagen gerechnet, um keine Information zu verschenken.

   Die Überlebenszeiten müssen in aufsteigender Reihenfolge geordnet werden.
   Eine echte Überlebenszeit ergab sich, wenn der Patient gestorben war, eine zensierte, wenn der Patient verschollen oder am 31.12.1980 noch am Leben war.

Haben echte und zensierte Überlebenszeiten den gleichen Wert, so wird der echte Wert zuerst aufgeführt.(100)

Tabelle 1 : Geordnete Überlebenszeiten der Patienten mit einem Plattenepithelcarcinom des Analkanals und des Anus in Wochen. (Zensierte Überlebenszeiten mit -)

5 , - 9 , 17 , 19 , 26 , 41 , 43 , 47 , 55 , 56 , 65 , 66 , 76 , 77 , 100 , 104 , 137 , 146 , 166 , - 179 , 241 , - 381 , - 447 , - 471 , - 474 , 643 , - 815 , - 825 ,

Für diese Methode spielt es keine Rolle, ob der Patient verschollen oder am Ende der Studie lebend war. Wichtig ist allein der Zeitraum, in dem er lebend festgestellt wurde.

2.Die Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Zeitspanne t zu überleben, ist gesucht, denn sie gibt die entsprechende Überlebensrate der Zeitspanne t an.

Wesentlich sind vor allem die Zeitspannen der echten Überlebenszeiten (Todesfälle) .
Sie werden in der Tabelle 2 geordnet :

Tabelle 2 : Anzahl der Todesfälle und Anzahl der Überlebenden nach den echten Überlebenszeitspannen sowie Überlebensraten und 95 % - Vertrauensintervalle der Patienten mit einem Carcinom des Analkanals und des Anus.

Lfd. Nr. i	Zeitspanne Wochen t_i	Anzahl Todesfälle d_i	Anzahl Überlebende s_i	Patienten "at risk" $n_i=d_i+s_i$	Überlebensrate P(t) %	95 % - Vertrauensintervall %
1	5	1	27	28	96	± 7
2	17	1	25	26	93	± 10
3	19	1	24	25	89	± 13
4	26	1	23	24	85	± 14
5	41	1	22	23	82	± 16
6	43	1	21	22	78	± 18
7	47	1	20	21	74	± 19
8	55	1	19	20	70	± 20
9	56	1	18	19	67	± 22
10	65	1	17	18	63	± 23
11	66	1	16	17	59	± 24
12	76	1	15	16	56	± 25
13	77	1	14	15	52	± 26
14	100	1	13	14	48	± 27
15	104	1	12	13	45	± 28
16	137	1	11	12	41	± 29
17	146	1	10	11	37	± 30
18	166	1	9	10	33	± 31
19	241	1	7	8	29	± 32
20	643	1	2	3	19	± 33

n_i gibt die Anzahl der Patienten an, die während der Zeitspanne t_i " unter Risiko " stehen, d.h. die dem Risiko ausgesetzt sind, nach der Zeitspanne t_i zu sterben (100).

Es soll nun für irgendeine Zeitspanne t die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, diese zu überleben, also die entsprechende Überlebensrate der Zeitspanne t (100). Diese bezeichnet man mit P(t) . Sie berechnet sich als Produkt der Quotienten s_i/n_i aller Zeitspannen t_i , die kleiner oder gleich t sind (100).

Im aufgeführten Beispiel der Patienten mit einem Analcarcinom sei t = 19 Wochen :

$$P(19) = \frac{27}{28} \cdot \frac{25}{26} \cdot \frac{24}{25} = 0{,}89 \quad \text{oder } 89\ \%$$

Oder t = 26 Wochen :

$$P(26) = \frac{27}{28} \cdot \frac{25}{26} \cdot \frac{24}{25} \cdot \frac{23}{24} = 0{,}85 \quad \text{oder } 85\ \%$$

Die " zensierten " Patienten " sind in der Tabelle 2 nicht mehr aufgeführt. Sie beeinflussen die Überlebensrate aber dennoch, da sie nach ihrer Zeitspanne aus der Zahl der weiterhin Überlebenden (s_i) ausscheiden. Denn die Anzahl der Überlebenden charakterisiert nur diejenigen Patienten, die nach der entsprechenden Zeitspanne t_i noch lebend und unter Beobachtung waren.

Dieser Fall trat in Tabelle 2 z.B. zwischen der laufenden Nummer 1 und 2 ein: Der Patient, der nach 9 Wochen als verschollen eingetragen werden mußte (in Tabelle 1), taucht nach 17 Wochen (Lfd. Nr. 2 in Tabelle 2) nicht mehr in der Anzahl der Überlebenden auf, da er nur 9 Wochen beobachtet werden konnte.
Die darauffolgenden Überlebensraten sind dementsprechend erniegrigt.

Aus der obigen Berechnung läßt sich auch ersehen, daß zwischen den Zeitspannen - 19 Wochen und 26 Wochen - keine Änderung der Überlebensrate ergibt, denn in dieser

Zeit ist kein Patient mit einem Analcarcinom gestorben.

Die Überlebensrate zwischen den beiden Zeitspannen bleibt bei 89 % , und in der Überlebenskurve (Auftragen der Überlebensraten in Abhängigkeit von den Zeitspannen) zeigt sich dort ein " Plateau " , siehe Abbildung 1 .

Bei großen Patientenkollektiven und Todesfällen kurz nacheinander ergibt sich das Bild einer Kurve .

Die mathematische Formulierung der Bestimmung der Überlebensraten läßt sich mit folgender Formel ausdrücken :

$$P(t) = \prod_{\{i:\, t_i \leqq t\}} \frac{s_i}{n_i} \qquad (100)$$

Das Zeichen $\prod$ steht für die Produktbildung aller Quotienten $\frac{s_i}{n_i}$, für die $t_i \leqq t$ ist .

2.5. Standardfehler und Vertrauensintervall für Überlebensraten :

Mit dem Standardfehler können die Zufallsschwankungen verschiedener Stichproben (von Patientengruppen) aus derselben Gesamtpopulation abgeschätzt werden.
Es gibt viele verschiedene Methoden der Schätzung des Standardfehlers.
Für den Standardfehler der Methode nach Kaplan und Meier gibt die UICC (100) folgendes Verfahren an :

Der Standardfehler (Standard error) wird für den Wert einer bestimmten Überlebensrate P (t) mit SE (P(t)) angegeben und errechnet sich folgendermaßen :

$$SE\ (\ P(t)\ ) = \sqrt{P(t) \sum_{\{i:t_i \leq t\}} \frac{1}{n_i^2}}$$

$\sum$ steht für die Summenbildung aller Quotienten $\frac{1}{n_i^2}$, für die $t_i \leq t$ ist .

Zur Berechnung des Standardfehlers sei t zum Beispiel wiederum 19 Wochen.

Es gilt : P (19) = 0,89 oder 89 %

n_1 (von 5 Wochen) = 28 Patienten

n_2 (von 17 Wochen) = 26 Patienten

n_3 (von 19 Wochen) = 25 Patienten

Dann ist :

$$SE\ (P(19)) = SE\ (0{,}89) = \sqrt{0{,}89 \cdot \left(\frac{1}{28^2} + \frac{1}{26^2} + \frac{1}{25^2} \right)}$$

$$= 0{,}062$$

Das 95 % - Vertrauensintervall einer bestimmten Überlebensrate P(t) umfaßt ± 2 mal den Standardfehler.

Damit wird für P (19 Wochen) ein 95 % - Vertrauensintervall von

0,89 - (2 • 0,062) und 0,89 + (2 • 0,062)

oder 0,89 ± (0,124) angegeben .

Hier würde der obere Wert größer als 1 werden, da aber 1 oder 100 % die obere Grenze darstellt, ist hier als obere Grenze des 95 % - Vertrauensintervalls 1 oder 100 % einzusetzen. (100)

Mit wachsendem Stichprobenumfang wird der Standardfehler kleiner, somit das Vertrauensintervall enger, was einer erhöhten Präzision der Resultate gleichkommt. (100)

Eine sehr einfache Schätzung des Standardfehlers SE (P(t)) wird von Peto et al (79) in ihrer Arbeit über die Auswertung von Überlebensstatistiken angegeben.

SE errechnet sich dabei folgendermaßen :

$$SE\ (\ P(t)\ ) = P(t) \cdot \sqrt{\frac{1 - P(t)}{s}}$$

s gibt dabei die Anzahl der Patienten an, die nach der Zeitspanne t noch leben und unter Beobachtung stehen.

Ist die Überlebensrate nach einer bestimmten Zeit t gleich P (t) und sind zu jenem Zeitpunkt noch s Patienten lebend und unter Beobachtung, so gilt :
Es müssen zu Beginn der Überlebenskurve mindestens s / P(t) Patienten gewesen sein, wenn die Überlebensrate P(t) zur Zeit t beträgt.
Dann ergibt die Binomial - Theorie die oben angegebene Schätzung der Standardabweichung.
Sind es zu Beginn der Überlebenskurve mehr Patienten, als die Zahl s / P(t) aussagt, ist die Überlebenskurve genauer, als es die Schätzung des Standardfehlers angibt. (79)

Diese Schätzung des Standardfehlers ist gröber und ergibt größere 95 % - Vertrauensintervalle als die vorher geschilderte Methode.

Dem Computerprogramm, mit dem die Patienten mit Magenkrebs, Gallenblasencarcinom, Pankreascarcinom, Colon- und Rectumkrebs ausgewertet wurden, liegt ein modifizierter Standardfehler zugrunde (83) :

$$SE\ (\ P(t)\ ) = P(t) \cdot \sqrt{\sum_{\{i:t_i \leq t\}} \frac{d_i}{n_i \cdot s_i}}$$

Statistisch dürfen alle genannten Verfahren verwendet werden. Man muß nur wissen, welches Verfahren angewendet wurde.

2.6. Logrank - Test zum Vergleich von Überlebenskurven, Bedeutung der P - Werte (p - values) :

Eine erste grobe Schätzung über die Wertigkeit einer Überlebenskurve sind die Angaben über die Anzahl der Patienten, die jährlich noch lebend und unter Beobachtung sind (siehe Fußnoten der Abbildungen).
Die Zahl dieser Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt gibt eine Information darüber, wie genau die Überlebensrate im Vergleich zu einer wesentlich größeren und somit genaueren Studie ist.

Als statistische Methode zum Vergleich zweier (oder mehrerer) Überlebenskurven wurde der Logrank - Test angewandt, denn er berücksichtigt die Struktur der gesamten zu vergleichenden Überlebenskurven, nicht nur ihre Werte zu einem Zeitpunkt. (79)

Mantel (61) entwickelte diesen einfachen Test 1966 und Breslow (10) begründete 1975 seine Berechtigung

für den allgemeinen Gebrauch.

Peto et al (78 , 79) beschreiben die Prinzipien des Testes ausführlich.
Hier soll nur die Bedeutung des P - Wertes erläutert werden.

Wenn sich die Überlebenskurven zweier Patientengruppen, die z.B. aufgrund zweier verschiedener Operationsarten aufgeteilt wurden, voneinander unterscheiden, so kann das zwei mögliche Gründe haben :

1. Die eine Operationsart ist besser und läßt die Patienten länger überleben.
2. In einer Gruppe mit den besseren Überlebensraten sind überproportional viel Patienten, die ohnehin länger überlebt hätten, auch wenn sie genau so operiert worden wären, wie die schlechtere Gruppe.

Der Logrank - Test dient dazu, die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, die beobachtete substantielle Differenz allein durch Zufall zu bekommen, unter der These, daß die beiden Operationsarten (oder allgemein die Merkmale, die zur Einteilung in die beiden Gruppen geführt haben) sich nicht substantiell unterscheiden.
Diese Wahrscheinlichkeit heißt " Signifikanz - Niveau " oder " P - Wert " und bedeutet, daß, selbst wenn z.B. die beiden Behandlungen völlig gleichwertig sind, die Einteilung in zwei Patientengruppen mit der Wahrscheinlichkeit des Signifikanzniveaus einen zufälligen Unterschied produziert.

Peto et al (78) definieren den P - Wert (z.B. $P < 0,05$) exakt so :

> Den Patienten in der einen Patientengruppe ist es besser ergangen als denen in der anderen Patientengruppe.
> Wenn es nun tatsächlich keinen Unterschied im medizinischen Effekt der Behandlung (z.B. Operation) oder der Einteilungsgrundlage (z.B. Stadium eines Tumors) der beiden Gruppen gibt,
> dann ist die Chance, daß der beobachtete deutliche Unterschied oder ein noch deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auftritt, geringer als 0,05 oder 5 % . (78)

Ein gefundener Unterschied mit einem P - Wert von $P < 0,05$ (5%) wird allgemein als hinreichend angesehen, so daß ein echter Unterschied angenommen werden kann : " signifikant " .
Ein gefundener Unterschied mit einem P - Wert von $P < 0,01$ (1%) kann kaum widerlegt werden, während ein Unterschied mit einem P - Wert von $P < 0,001$ absolut überzeugend ist.
Der gefundene Unterschied liegt tatsächlich in der untersuchten Hypothese.
P - Werte größer als 5 % ($P > 0,05$) deuten darauf hin, daß der gefundene Unterschied eher auf Zufall beruht.

Wird nun tatsächlich ein " statistisch signifikanter " Unterschied in der Behandlung oder aufgrund anderer Einteilungskriterien zweier Patientengruppen gefunden. so gibt es drei Kriterien, die einen wahren Unterschied bekräftigen ;

1. die logische Überlegung (Hypothese) oder "intrinsic" Plausibilität, daß ein Unterschied vorhanden sein muß,

2. der P - Wert, der diese Hypothese stützt und

3. die Größe der untersuchten Gruppen .

Eine große Studie mit mehreren 100 Todesfällen hat ein größeres Gewicht in ihrer Aussage als eine kleine Studie, die denselben signifikanten Unterschied gefunden hat.

2.7. Signifikanz bei mehr als zwei Überlebenskurven :

Werden mehr als zwei Überlebenskurven mit Hilfe des Logrank - Testes verglichen, wie es z.B. beim histologischen Differenzierungsgrad der Fall ist (3 Ausprägungen = 3 Überlebenskurven), wird ein fundamentaler P - Wert aufgrund eines " Overall CHI - Square " angegeben, d.h. es werden alle Kurven miteinander verglichen. (79)

Desweiteren wird ein P - Wert aufgrund eines " CHI - Square for Trend " angegeben.

Im Allgemeinen sind die 3 (oder mehr) Patientengruppen, die untersucht werden, nach ihren Überlebensraten geordnet. Aufgrund dessen kann man die erste (beste) und die letzte (schlechteste) Überlebenskurve auf die Exsistenz eines Trends in der Prognose untersuchen. Dieser " Trend - Test " sucht nicht nur einfach Heterogenität wie der " overall " P - Wert, sondern eine plausible Heterogenität, in der die mittlere Gruppe (oder Gruppen) eher eine mehr durchschnittliche Prognose als die äußeren Gruppen hat und die äußeren Gruppen in entgegengesetzte Richtungen auseinandertendieren ("Trend"). Wann immer man eine natürliche Abstufung hat (z.B. Klinisches Stadium 1 - 4), ist es sensitiver,

auf einen Trend zu testen als auf einfache Heterogenität. (79)

2.8. Einige inkorrekte Methoden der Analyse :

Hier werden einige Methoden aufgezeigt, die häufig bei der Analyse von Überlebensdaten angewandt werden und die entweder
- ineffizient sind,
- irreführend oder einfach
- falsch sind. (nach 79)

1. Ein Vergleich von Überlebensraten zu einem bestimmten Zeitpunkt (z.B. 5 - Jahres - Überlebensrate) wird in vielen Arbeiten beschrieben.
   Dies ist im Allgemeinen irreführend, da die Struktur der Überlebenskurve an anderer Stelle ignoriert wird.
   Wenn z.B. die 5 - Jahres - Überlebensrate eines bestimmten Carcinoms 10 % beträgt, so kann die Überlebenskurve nach 4 Jahren noch den Wert 40 % ausweisen; es können aber nach einem Jahr nur noch 20 % der Patienten leben.
   Diese augenscheinlich enormen Unterschiede im " Überlebensverhalten " der Patienten werden durch einen Zahlenwert (der 5-Jahres-Überlebensrate) gar nicht berücksichtigt. (79)

   Sie werden dennoch überall genannt - auch in dieser Arbeit - , da sie einen groben Einblick in die Überlebenskurven gestatten. Bei entsprechender Berücksichtigung der gesamten Überlebenskurve können einzelne Werte durchaus informativ sein.
   Wenn aber die Überlebenskurven zweier Patientengruppen miteinander verglichen werden sollen, und ein Punkt,

an dem der Vergleich durchgeführt werden soll, wird gewählt, w e i l dort der Unterschied substantiell ist, so ist dieser Vergleich wertlos (79). Es sollen immer die gesamten Überlebenskurven verglichen werden. Dies geschieht z.B. mit dem Logrank - Test.

2. Besonders am Ende einer Überlebenskurve, wenn nur wenige Patienten noch leben und über einen längeren Zeitraum keiner dieser Patienten als gestorben eingetragen werden kann, entsteht nach der Methode von Kaplan und Meier (79) ein " Plateau ".
Solche Plateaus am Ende einer Überlebenskurve findet man sehr häufig und dürfen nicht als Beweis angesehen werden, daß nach einer bestimmten Zeit diese Patienten geheilt sind, es sei denn, sie machen die Mehrzahl des ganzen Kollektivs aus.
Sonst kann es passieren, daß man einen, kurz hinter dem rechten Rand der gezeichneten Überlebenskurve, plötzlichen und tiefen Sturz in der Überlebensrate übersieht. (79)

3. Neben der Angabe von Jährlichen Überlebensraten findet man häufig die Angabe der " Mittleren Überlebenszeit " . Das ist die Zeitspanne, in der die Hälfte der Patienten nach ihrem Eintreten in die Studie (in dieser Studie ist es das Datum der Erstoperation am Krebs) gestorben sein wird.
Die " Mittlere Überlebenszeit " ist nur sinnvoll, wenn die Mortalitätsrate um diesen Wert hoch ist, denn sonst ergeben geringe Verschiebungen der Überlebenszeit einzelner Patienten große Verschiebungen der Mittleren Überlebenszeit.
Deswegen muß bei der Angabe der Mittleren Überlebenszeit gefordert werden, daß

- fast jeder Patient an der Krankheit stirbt (wie es z.B. beim Magencarcinom oder Pankreascarcinom der Fall ist) ,
- die Anzahl der untersuchten Patienten hoch ist und
- die Überlebenskurve im Bereich zwischen : 70 % der Patienten lebend und 30 % der Patienten lebend rasch abfällt. (79)

4. Wenn Schätzungen über die Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitraum nach Operation - also z.B. 3 Jahre - zu überleben, gemacht werden sollen, so ist die Überlebenskurve das genaueste Mittel dazu, da in ihr auch die Patienten berücksichtigt werden, deren Überleben man nur durch einen Teil der 3 Jahre verfolgen konnte und die dann aus der Beobachtung verschwunden sind.
Andere Methoden sind meist irreführend. (79)

5. Die einfache Verbindung zweier eingetragener Punkte in der Überlebenskurve (nach Kaplan und Meier (79)) ist inkorrekt, besonders dann, wenn zwischen jenen beiden Werten eine große Zeitspanne liegt.
In dem Verfahren nach Kaplan und Meier (79) findet genau dann ein Absinken der Überlebensrate statt, wenn ein Patient gestorben ist. Zwischen diesem Zeitpunkt und dem Zeitpunkt, an dem der nächste Patient stirbt, befindet sich ein " Plateau " in der Überlebenskurve, d.h. für die ganze Zeitspanne dazwischen ist die Überlebensrate gleich, da kein darin gestorbener Patient sie sinken ließ.
Das bedeutet, daß ein " Abschrägen " des Plateaus durch direkte Verbindung eine Verfälschung der Überlebenschancen der Patienten in diesem Zeitabschnitt zur Folge haben würde.

Am Anfang der Überlebenskurve spielt dies wegen der sehr kurzen Zeitabschnitte au inanderfolgender Werte keine Rolle. Es ergibt sich das Bild einer Überlebens-"kurve" . (79)

Die Abbildung 1 zeigt die Überlebenskurve der Patienten mit einem Analcarcinom.
Die Kreuze stellen die verschollenen Patienten dar.

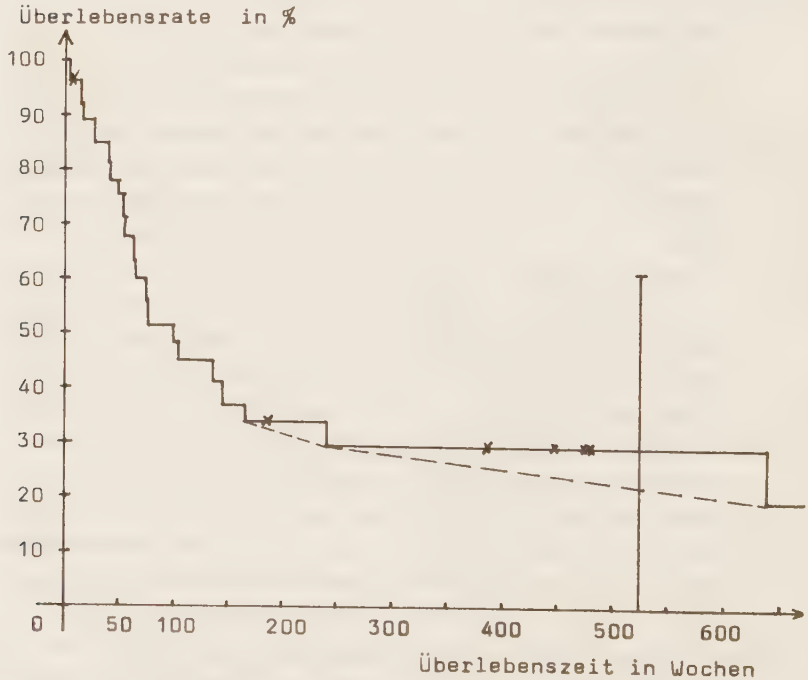


Abbildung 1 : Beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Carcinom des Analkanals und des Anus. Die Anzahl der Patienten, die lebend und unter Beobachtung waren, waren bei Eintritt in die Studie (Erstoperation) und danach jährlich : 28, 20, 12, 10, 9, 7, 7, 7, 6, 5, 3, 3, 3, 2 .

6.Die Annahme, daß für einen Teil einer untersuchten Patientengruppe ein signifikanter Unterschied, z.B. in dem Effekt einer Behandlung, gegenüber einer anderen Vergleichsgruppe besteht, obwohl für beide Patientengruppen im Gesamten kein signifikanter Unterschied nachgewiesen worden ist, ist unrichtig. (79)

7.Manchmal ist es notwendig, die Überlebenszeit in verschiedene Abschnitte aufzuteilen, um verschiedene Phasen zweier Überlebenskurven in ihrer Unterschiedlichkeit untersuchen zu können.
Begründung : Die Mortalitätsrate einer Erkrankung (z.B. eines Carcinoms) kann verschiedene Werte während verschiedener Phasen des natürlichen Verlaufes der Erkrankung haben. (79)

Abbildung 2 : Die Überlebenskurven zweier Patientengruppen A und B . (79)

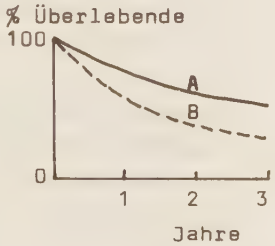


Abbildung 3 : Die Überlebenskurven zweier Patientengruppen A und B . (79)

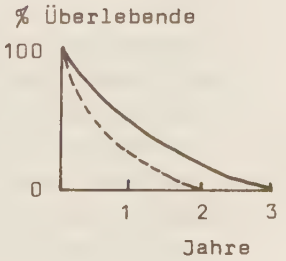
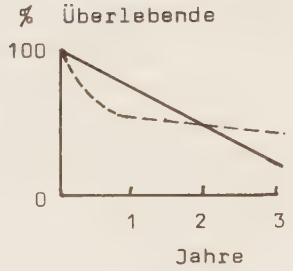


Abbildung 4 : Die Überlebenskurven zweier Patientengruppen A und B . (79)



Unterteilt man in den drei Abbildungen 2, 3 und 4 die Überlebenszeit in drei gleiche Perioden von jeweils einem Jahr und vergleicht man die zwei Überlebenskurven jeweils getrennt nach dem Logrank-Test, so erspart man sich irreführende Werte, wie sie in Abbildung 4 zustandekommen könnten. Denn der Logrank-Test vergleicht verschiedene Überlebenskurven als Ganzes.

a) In Abbildung 2 würde der Logrank-Test in allen drei Jahren eine signifikant bessere Überlebensrate von A gegenüber B ebenso wie ein Logrank-Test über alle drei Jahre gemeinsam ausweisen.

b) In Abbildung 3 würde der Logrank-Test jeweils eine signifikante Überlebensrate von A über B im ersten und zweiten Jahr zeigen, während im dritten Jahr ein Vergleich nicht möglich ist, da fast alle Patienten in der Gruppe B gestorben sind.

c) In Abbildung 4 würde der Logrank-Test zeigen,
- daß im ersten Jahr die Gruppe A die signifikant besseren Überleber waren,
- daß im zweiten und im dritten Jahr die Gruppe A die schlechtere Überlebensrate hatte.

Ein Logrank-Test auf die gesamten drei Jahre angewendet könnte jeden Wert in der Abbildung 4 annehmen :

- Gruppe A ist insgesamt besser
- Gruppe B ist insgesamt besser
- Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Gruppen. (79)

Der Zeitpunkt und die Zeitspanne der Perioden sollten nicht aus dem Vergleich der beiden getrennten Überlebenskurven für die Patientengruppen A und B gewählt werden, da es irreführend und zu einfach ist, einen Zeitraum zu finden, in dem eine Patientengruppe kurzfristig eine bessere Überlebenschance hat als die andere.
Um dennoch einen Anhalt zu haben, zu welchem Zeitpunkt man z.B. eine frühe Periode mit hoher Mortalitätsrate von einer späteren Periode mit geringerer Mortalitätsrate abtrennen kann, wählt man die Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs.
Der oder die Zeitpunkte ergeben sich dann aus den Änderungen des Gesamtkollektivs. (79)

2.9. Prognostische Faktoren :

Im Allgemeinen ist es das Ziel, die Überlebenskurven (Prognose) von unterschiedlichen Behandlungsgruppen zu untersuchen, um festzustellen, ob die Behandlungen (z.B. Operationsart) Einfluß auf die Überlebenszeiten haben.

Daneben gibt es aber noch einige " Prognostische Faktoren " (z.B. Klinisches Stadium), die erklären helfen, ob ein aufgetretener Unterschied im Überleben

bei den Behandlungsgruppen aufgrund ungleicher Verteilung der " good-prognosis " - Patienten besteht, oder ob tatsächlich die Behandlung einen Einfluß auf die Prognose hat. (79)

Deutlich wird die Verquickung von Behandlung und anderen prognostischen Faktoren bei der Einteilung des Magencarcinoms in klinische Stadien.
Wenn man zunächst voraussetzt, daß klinisches Stadium und Radikalität der Operation zwei verschiedene prognostische Faktoren sind, so wurden beim Magencarcinom beide Faktoren miteinander verbunden, denn das Carcinom wurde in das klinische Stadium 3 eingeteilt, wenn es radikal operiert wurde, während sich dasselbe Carcinom im klinischen Stadium 4 befand, wenn es nicht mehr reseziert wurde.

Daher ist es wichtig, daß, wenn einige prognostische Faktoren definiert wurden, die Behandlung nur in prognostisch gleichen Gruppen untersucht wird, damit man beweisen kann, daß der Unterschied in den Überlebenskurven aufgrund der unterschiedlichen Behandlung zustande kam (daß die eine Behandlung tatsächlich besser ist als die andere) .

Dazu ist es notwendig, zunächst die wichtigen prognostischen Faktoren zu definieren.
Alle Daten, die von möglichst allen Patienten gesammelt wurden, können auf ihren Einfluß auf die Prognose untersucht werden.
Es werden dazu alle Patienten mit einer Krankheit nicht in unterschiedliche Behandlungsgruppen eingeteilt, sondern aufgrund der Daten, für die ein prognostischer Einfluß vermutet wird.

Für die Magencarcinompatienten, dem größten Patientenkollektiv, wird ein Einfluß folgender Faktoren vermutet und untersucht.

1. **Erfassungszeitraum.** Es werden vier 5 - Jahres - Abschnitte auf ihren Einfluß auf die Überlebenskurven untersucht und miteinander verglichen.

2. Art der Operation

3. Radikalität der Operation

4. Histologische Klassifikation des Tumors (Typing)

5. Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)

6. Klinisches Stadium

(7. zusätzlich Magenfrühcarcinom)

Diese Faktoren wurden auch soweit wie möglich bei den anderen Krebsen untersucht.

Wenn insgesamt keine statistische Relevanz im Einfluß des prognostischen Faktors auf die Überlebenskurve gefunden werden konnte, sollte man auch keine Untergruppen aus der Gruppe dieses prognostischen Faktors mit anderen prognostischen Faktoren bilden.
Siehe dazu auch Seite 25 Punkt 6 .

3. DIE ÜBERLEBENSDATEN DER PATIENTEN MIT EINEM MAGENKREBS :

Die Untersuchung des Magenkrebses umfaßte 1384 Patienten.
Da der Beginn des Erfassungszeitraumes am 1.1.1958 lag und das Ende des Beobachtungsintervalls mit dem 31.12.1980 festgelegt war, konnte theoretisch eine beobachtete Überlebenszeit von 23 Jahren auftreten. Der am längsten beobachtete Patient überlebte über 22 Jahre.

Der Zeitraum zwischen Ende des Erfassungszeitraumes und Ende des Beobachtungszeitraums umfaßte 3 Jahre. Daher muß bei Betrachtung von Überlebensraten, die z.B. mehr als 10 Jahre umfassen, bedacht werden, daß alle diese Patienten vor 1970 operiert wurden.

3.1. Die " overall " - Überlebenskurve aller Magenkrebspatienten :

3.1.1. Linearer Maßstab :
Abbildung 5 : Bei der Betrachtung des gesamten untersuchten Patientengutes der Magenkrebspatienten ohne Berücksichtigung irgendwelcher Zusatzbedingungen (z.B. Krebsart, Operationsletalität) ergibt sich eine:

1 - Jahres - Überlebensrate = 38,0 % (± 2,6 %)

5 - Jahres - Überlebensrate = 14,9 % (± 2,0 %)

10 - Jahres - Überlebensrate = 10,3 % (± 1,8 %)

und eine mittlere Überlebenszeit von 223 Tagen .

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstoperation starben 205 von 1384 Patienten.

3.1.2. Halblogarithmischer Maßstab :
Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Magenkrebs wurde in einen halblogarithmischen Maßstab übertragen.
Abbildung 6 : Die Übertragung der beobachteten Überlebenskurve aller Patienten (n=1384) mit Magenkrebs in einen halblogarithmischen Maßstab zeigt eine zweimalige Änderung der Mortalitätsrate innerhalb der ersten zehn Jahre nahc Operation.
Nach der oben definierten Überlebenskurve (siehe Punkt 2.3.6.) in einem halblogarithmischen Maßstab lassen sich drei Subpopulationen bestimmen.

1. Low Risk Group mit 20 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 7 %

2. Mid Risk Group mit 28 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 51 %

3. High Risk Group mit 52 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 90 %

Da die Gruppe der Magenkrebspatienten noch in sich heterogen ist (z.B. radikal operierte - nicht radikal operierte Patienten ; unterschiedliche Tumorart), muß zunächst angenommen werden, daß die drei Subpopulationen aufgrund dieser Heterogenität entstanden sind.

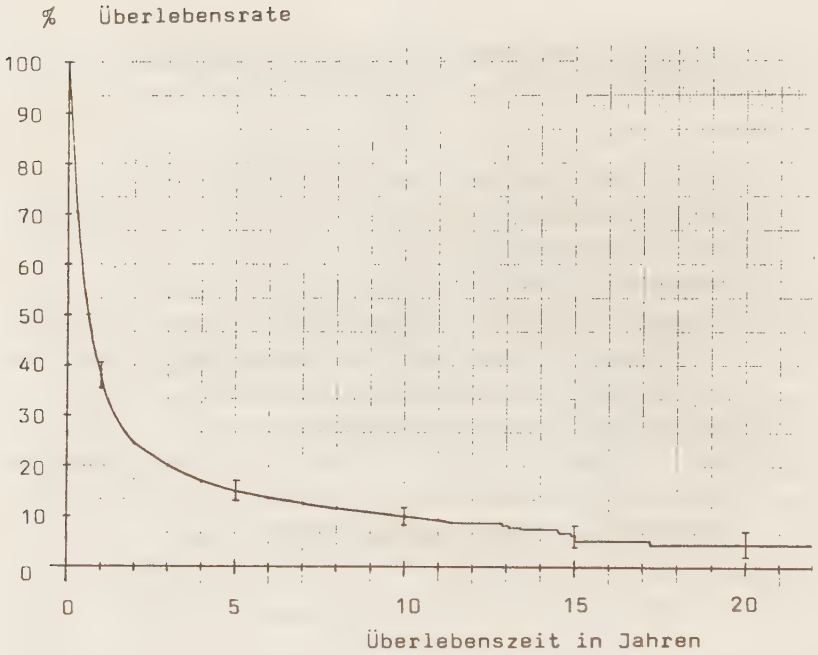


Abbildung 5 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Magenkrebs (n = 1384) .
Die Anzahl der Patienten, die lebend und unter Beobachtung waren, waren bei Eintritt in die Studie (Erstoperation) und danach jährlich : 1384, 518, 329, 254, 190, 162, 139, 117, 106, 91, 72, 54, 40, 27, 17, 13, und nach 20 Jahren: 4 .

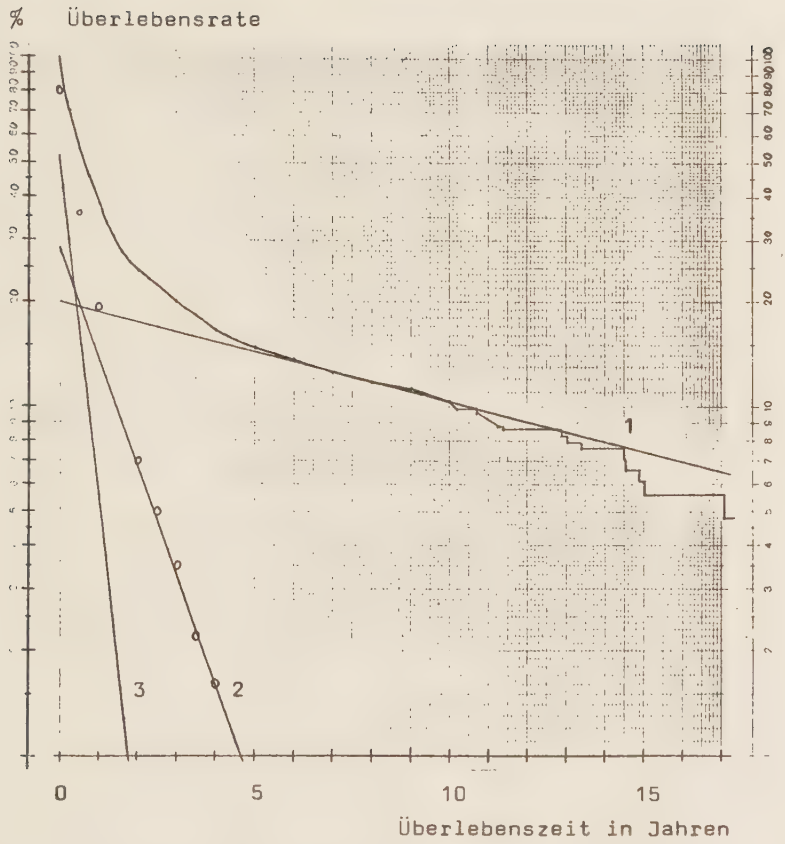


Abbildung 6 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Magenkrebs in einem halblogarithmischen Maßstab.

1 : Low - Risk - Group : 20 % Anteil,
jährliche Mortalität 7 %

2 : Mid - Risk - Group : 28 % Anteil,
jährliche Mortalität 51 %

3 : High- Risk - Group : 52 % Anteil,
jährliche Mortalität 90 %

3.2. Die Überlebenskurven aller Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr :

Der Erfassungszeitraum wurde in vier gleich große Zeitabschnitte aufgeteilt :

1958 - 1962

1963 - 1967

1968 - 1972

1973 - 1977

Damit wurde untersucht, ob das Operationsjahr einen Einfluß auf die Überlebenskurven hat.

Abbildung 7 : Sie zeigt, daß die ersten drei Zeitabschnitte in ihren Überlebenskurven weitgehend identisch verlaufen, während die Patienten, die 1973 bis 1977 operiert wurden, eine signifikant bessere Überlebenskurve zeigen.

(No. of Pats. = 1384

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
1958-1962	462	421	404,55	1,04
1963-1967	478	435	433,48	1,00
1968-1972	243	215	183,12	1,17
1973-1977	201	137	186,74	0,73

Overall CHI-Square = 19,72 on 3 D.F. P = 0,0002
CHI-Square for Trend = 5,38 on 1 D.F. P = 0,0204)

Bevor versucht wird, einige kausale Gründe für das signifikant bessere Überleben der Patientengruppe, die von 1973 bis 1977 operiert wurde, zu finden, muß folgendes bedacht werden.
Von den 201 Patienten dieser Patientengruppe sind

64 Patienten (32%) als lebend oder verschollen aus der Beobachtung ausgeschieden, davon 50 Patienten im Jahre 1980 lebend aufgrund des Endes des Beobachtungsintervalls. Diese Patienten konnten teilweise nur zwei bis drei Jahre beobachtet werden und verändern die Überlebenskurve dieser Patientengruppe positiv gegenüber den anderen drei Patientengruppen.

Die Patientengruppe der Operationsjahre 1973 - 1977 umfaßt einen wesentlich höheren Anteil an kurativ oder palliativ operierten Patienten als die anderen drei Patientengruppen, deshalb bietet ein Vergleich aller radikal operierten Patienten in den vier Zeitabschnitten genauere Angaben über Änderungen (siehe Punkt 3.3.) .

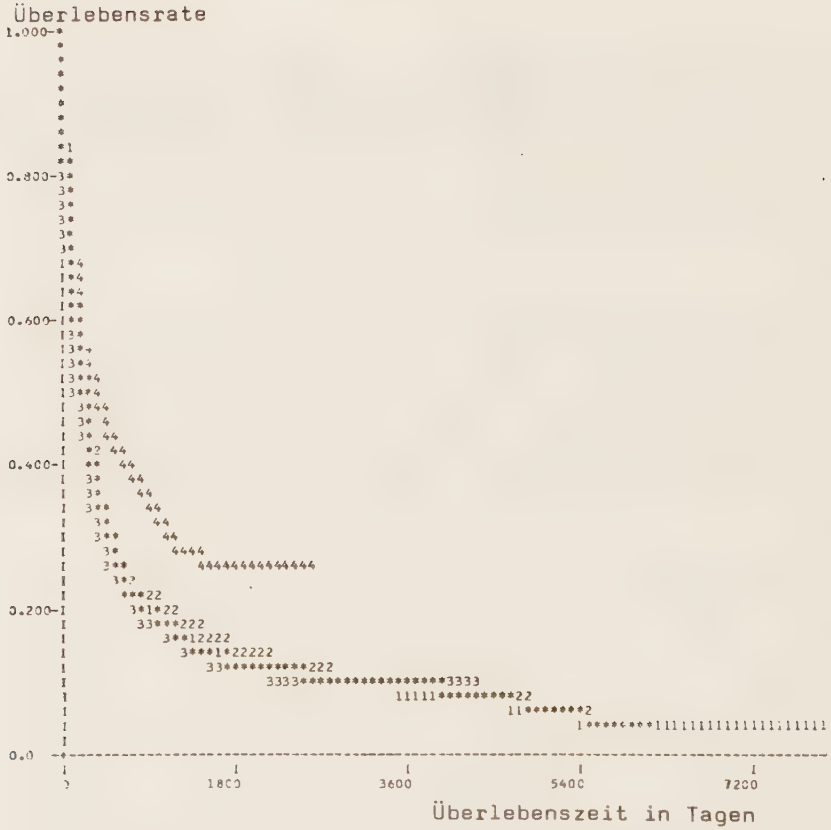


Abbildung 7 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

Gruppe 1 : 1958 - 1962 operierte Patienten (n = 462)

Gruppe 2 : 1963 - 1967 operierte Patienten (n = 478)

Gruppe 3 : 1968 - 1972 operierte Patienten (n = 243)

Gruppe 4 : 1973 - 1977 operierte Patienten (n = 201)

3.3. Die Überlebenskurven der radikal operierten Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr :

Abbildung 8 : Betrachtet man nur die radikal operierten Patienten in Abhängigkeit von den vier Zeitabschnitten, so ergibt sich die Abbildung 8 .

Innerhalb der ersten vier Jahre nach Erstoperation verlaufen die Überlebenskurven aller vier Zeitabschnitte annähernd gleich. Danach zeigt sich in der Überlebenskurve des letzten Zeitabschnittes (1973 - 1977) ein Plateau. Es entsteht, weil wie oben schon erwähnt kein Patient mehr stirbt und das Beobachtungsintervall im Jahr 1980 endet.
Daher ergibt sich ein " overall " - P - Wert von P=0,0093, der eine signifikante Inhomogenität in den vier Zeitabschnitten der radikal operierten Patienten feststellt, und ein P - Wert im Trend-Test von P = 0,9065 .
Der Trend-Test vergleicht den ersten mit dem letzten Zeitabschnitt und das Ergebnis sagt eindeutig aus, daß der gefundene Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven auf Zufall beruht.

(No. of Pats. = 509

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
1958-1962	122	103	110,68	0,93
1963-1967	161	131	132,71	0,99
1968-1972	115	92	68,42	1,34
1973-1977	111	59	73,18	0,81

Overall CHI-Square = 11,51 on 3 D.F. P = 0,0093
CHI-Square for Trend = 0,01 on 1 D.F. P = 0,9065)

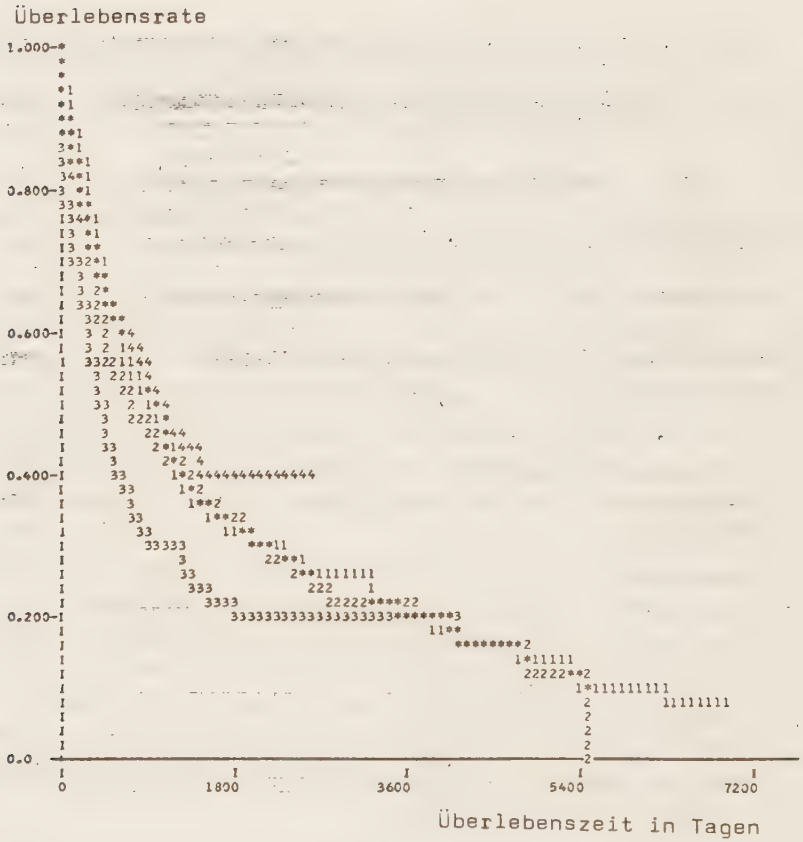


Abbildung 8 : Die beobachteten Überlebenskurven der radikal operierten Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

Kurve 1 : 1958 bis 1962 operierte Patientengruppe (n=122)

Kurve 2 : 1963 bis 1967 operierte Patientengruppe (n=161)

Kurve 3 : 1968 bis 1972 operierte Patientengruppe (n=115)

Kurve 4 : 1973 bis 1977 operierte Patientengruppe (n=111)

3.4. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation :

Abbildung 9 : Einen entscheidenden Einfluß auf die Überlebensdauer hat die Radikalität der operativen Intervention.
Konnte radikal operiert werden, stieg die mittlere Überlebenszeit ganz wesentlich gegenüber den Patienten, bei denen der Operateur bei der Laparotomie die Inoperabilität feststellen mußte.
Aber auch diejenige Patientengruppe, bei der der Operateur den Tumor nur noch palliativ entfernen konnte, hat eine signifikant bessere mittlere Überlebenszeit als die Gruppe ohne definitive operative Behandlung.

(No. of Pats. = 1384

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Radikal operiert	512	387	657,61	0,59
Palliativ op.	452	416	389,43	1,07
Symptomatisch op.	420	405	160,85	2,52

Overall CHI-Square = 550,86 on 2 D.F. P = 0,0
CHI-Square for Trend = 486,78 on 1 D.F. P = 0,0)

Die Überlebensraten der radikal operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 65,1 % (± 4,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 31,1 % (± 4,2 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 20,8 % (± 4,2 %)

Mittlere Überlebenszeit : 730 Tage = 2 Jahre
Innerhalb von 4 Wochen nach Erstoperation starben :
59 Patienten (11,5%) von 512 Patienten

Die Überlebensraten der palliativ operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 36,8 % (± 4,6 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 9,6 % (± 2,8 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 6,9 % (± 2,6 %)

Mittlere Überlebenszeit : 257 Tage

Innerhalb von 4 Wochen nach Erstoperation starben :
65 Patienten (14,4%) von 452 Patienten

Die Überlebensraten der nur laparotomierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 5,4 % (± 2,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 0,7 % (± 0,9 %)

Mittlere Überlebenszeit : 85 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Laparotomie starben :
81 Patienten (19,3%) von 420 Patienten

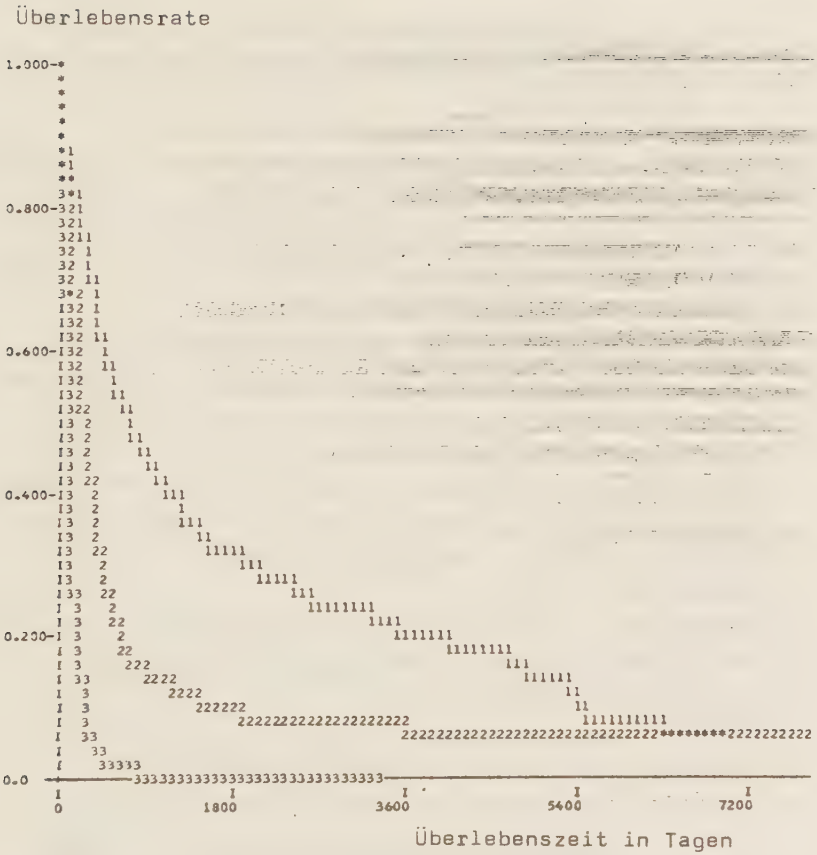


Abbildung 9 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation.

Kurve 1 : Radikal operierte Patientengruppe (n=512)

Kurve 2 : Palliativ operierte Patientengruppe (n=452)

Kurve 3 : Symptomatisch operierte Patientengruppe (n=420)

3.5. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit von der Art der Erstoperation :

Die Magenoperation wurde in vier verschiedene reserierende Verfahren unterteilt und der Laparotomie gegenübergestellt, ohne die in den letzten Jahren eingeführten rekonstruierenden und die Kontinuität wiederherstellenden Verfahren zu berücksichtigen.

Die Entscheidung, welches Verfahren durchgeführt wurde, hing neben der Lokalisation auch von der Ausdehnung des Tumors ab.
Um auszuschließen, daß in der einen operierten Gruppe mehr Patienten mit einem niedrigeren klinischen Stadium waren, als in den anderen, werden diese beiden Faktoren später noch einmal gemeinsam untersucht.

Abbildung 10 : Deutlich besser als die anderen operierten Patientengruppen überlebten die Patienten, bei denen nach Billroth 1 reseziert wurde.

Nach Billroth 1 operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 64,4 % (± 4,7%)

5 - Jahres Überlebensrate = 30,3 % (± 4,6%)

10 - Jahres Überlebensrate = 19,7 % (± 4,3%)

Mittlere Überlebenszeit = 624 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstoperation starben:
35 Patienten (8,3%) von 422 Patienten

Nach Billroth 2 operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 48,0 % (± 10,1%)

5 - Jahres Überlebensrate = 17,4 % (± 8,0%)

10 - Jahres Überlebensrate = 17,4 % (± 8,0%)

Mittlere Überlebenszeit = 358 Tage
Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstoperation starben :
11 Patienten (11,1%) von 99 Patienten

Total gastrektomierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 39,7 % (± 5,4 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 12,1 % (± 3,8 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 8,4 % (± 3,4 %)

Mittlere Überlebenszeit = 276 Tage
Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstoperation starben :
48 Patienten (14,7 %) von 326 Patienten

Cardia - resezierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 42,5 % (± 9,6 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 12,1 % (± 3,8 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 8,4 % (± 3,4 %)

Mittlere Überlebenszeit = 292 Tage
Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstoperation starben:
28 Patienten (26,4 %) von 106 Patienten

Zum Vergleich dazu :
Lediglich laparotomierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 5,6 % (± 2,3 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 0,8 % (± 0,8 %)

Mittlere Überlebenszeit = 85 Tage
Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
76 Patienten (18,8 %) von 404 Patienten

Werden die vier Operationsarten mit Hilfe des Logrank-Testes miteinander verglichen, zeigt sich ein signifikant besseres Abschneiden der nach Billroth 1 operierten Patientengruppe gegenüber den anderen drei Patientengruppen.

(No of Pats. = 953

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Billroth 1	422	331	433,74	0,76
Billroth 2	99	80	74,31	1,08
Totale Gastrekt.	326	291	213,06	1,37
Cardiaresektion	106	94	74,84	1,26

Overall CHI - Square = 59,51 on 3 D. F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 51,78 on 1 D. F. P = 0,0)

3.5.1. Operations - Mortalität :
Die Operations-Mortalität wurde in der Arbeit von U. Staehle (97) bei jedem Patienten einzeln untersucht. Dabei war nicht der Zeitraum postoperativ entscheidend, sondern die Todesursache des Patienten.
Eine andere mögliche Definition der Operations-Mortalität ist der Zeitraum postoperativ .
Wenn der Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen postoperaitv gestorben sind, als Operations - Mortalität genommen wird, dann ist die Operations - Mortalität bei

Operation nach Billroth 1 : 8,3 % ,
Operation nach Billroth 2 : 11,1 % ,
Totaler Gastrektomie : 14,7 % und bei
Cardiaresektion : 26,4 % .

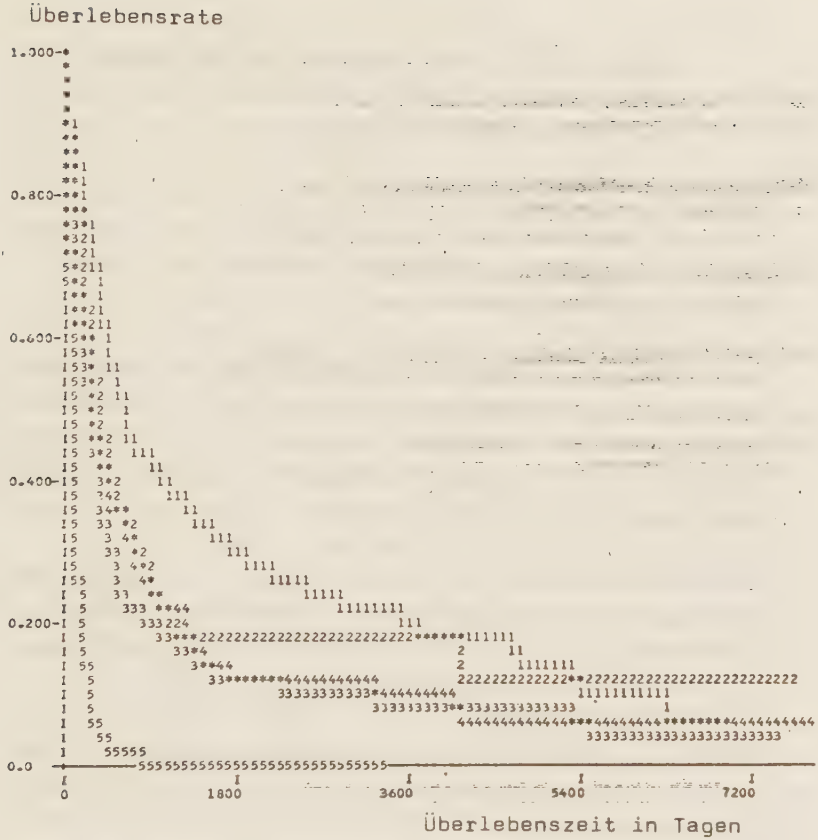


Abbildung 10 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit von der Art der Erstoperation.

Kurve 1 : Nach Billroth 1 operierte Patientengruppe (n=422)

Kurve 2 : Nach Billroth 2 operierte Patientengruppe (n=99)

Kurve 3 : Total gastrektomierte Patientengruppe (n=326)

Kurve 4 : Cardia - resezierte Patientengruppe (n=106)

Kurve 5 : Lediglich laparotomierte Patientengruppe (n=404)

3.5.2. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs in Abhängigkeit von der Art der Erstoperation unter Ausschluß des Einflusses des klinischen Stadiums :

Abbildung 11 bis Abbildung 14 :
Wie oben schon erwähnt, wurden nun die vier Operationsarten bei gleichem klinischen Stadium miteinander verglichen, was die Abbildungen 11 bis 14 ergab.

Wie sich schön in der statistischen Auswertung der anamnestischen Daten der Patienten durch U. Staehle (97) ergab, wurde im klinischen Stadium 1 deutlich häufiger nach Billroth 1 operiert, während im klinischen Stadium 4, wenn überhaupt der Tumor reseziert wurde, häufiger eine totale Gastrektomie durchgeführt wurde.
Dies legt zunächst die Vermutung nahe, daß das bessere Überlebensder nach Billroth 1 operierten Patientengruppe daher rührt, daß mehr Patienten mit einem niedrigeren klinischen Stadium in der Gruppe vertreten sind.

Abbildung 11 : Im klinischen Stadium 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 Operationsarten.
Da in diesem klinischen Stadium nur 4 Patienten total gastrektomiert wurden, nur 2 Patienten nach Billroth 2 operiert wurden und nur ein Patient cardiareseziert wurde, war eine statistische Signifikanz auch nicht zu erwarten.
(Overall CHI - Square = 0,98 on 3 D. F. P = 0,8065
CHI - Square for Trend = 0,37 on 1 D. F. P = 0,5419)

Abbildung 12 : Im klinischen Stadium 2 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 Operationsarten, wenn man ein Signifikanzlevel von P 0,01 fordert.
(Overall CHI - Square = 7,68 on 3 D.F. P = 0,0532
CHI - Square for Trend = 4,20 on 1 D.F. P = 0,0403)

Abbildung 13 : Im klinischen Stadium 3 zeigt sich eine signifikant bessere Überlebenskurve der nach Billroth 1 operierten Patientengruppe, während die cardiaresezierte Patientengruppe die schlechteste Überlebenskurve aufweist.
(Overall CHI - Square = 14,80 on 3 D.F. P = 0,0020
CHI - Square for Trend = 13,88 on 1 D.F. P = 0,0002)

Abbildung 14 : Im klinischen Stadium 4, in dem nur noch palliativ operiert wurde, ergibt sich insgesamt eine statistisch signifikante Inhomogenität, die bedeutet, daß die nach Billroth 1 und Billroth 2 operierten Patientengruppen deutlich länger überlebten, als die cardiaresezierten und total gastrektomierten Patientengruppen.
(Overall CHI - Square = 13,09 on 3 D.F. P = 0,0044
CHI - Square for Trend = 11,76 on 1 D.F. P = 0,0006)

Nach Peto et al (79) lassen sich die vier Operationsarten mit Hilfe des Logrank-Testes ohne die Beeinflussung der unterschiedlichen Verteilung in den klinischen Stadien miteinander vergleichen, um tatsächliche Unterschiede zu erkennen.
Mit Hilfe der Abbildungen 11 bis 14 wurde jedes Stadium für sich in Bezug auf die vier Operationsarten untersucht. Durch Addition der beobachteten Todesfälle und der erwarteten Todesfälle (aus dem Logrank-Test) einer jeden

Operationsart von den vier klinischen Stadien, läßt sich ein " overall " - P - Wert berechnen, der ungleiche Verteilungen in den vier klinischen Stadien berücksichtigt.

Der so gewonnene P - Wert erlaubt eine Aussage, ob der gefundene Unterschied zwischen den besseren Überlebenskurven der nach Billroth 1 und Billroth 2 operierten Patientengruppen und den schlechteren Überlebenskurven der total-gastrektomierten und cardia-resezierten Patientengruppen tatsächlich in der besseren Operation nach Billroth 1 und Billroth 2 liegt.

(Adjusted values
No. of Pats. = 953

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Billroth 1	422	331	398,17	0,83
Billroth 2	.99	80	84,80	0,94
Totale Gastrektomie	326	291	240,71	1,21
Cardiaresektion	106	94	72,30	1,30

Overall CHI - Square = 29,68 on 3 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 28,75 on 1 D.F. P = 0,0000)

Der aus der obigen Tabelle bestimmte P - Wert von P = 0,0000 bedeutet ein signifikant besseres Überleben der nach Billroth 1 und Billroth 2 operierten Patientengruppen unter Ausschaltung des Einflusses des klinischen Stadiums.

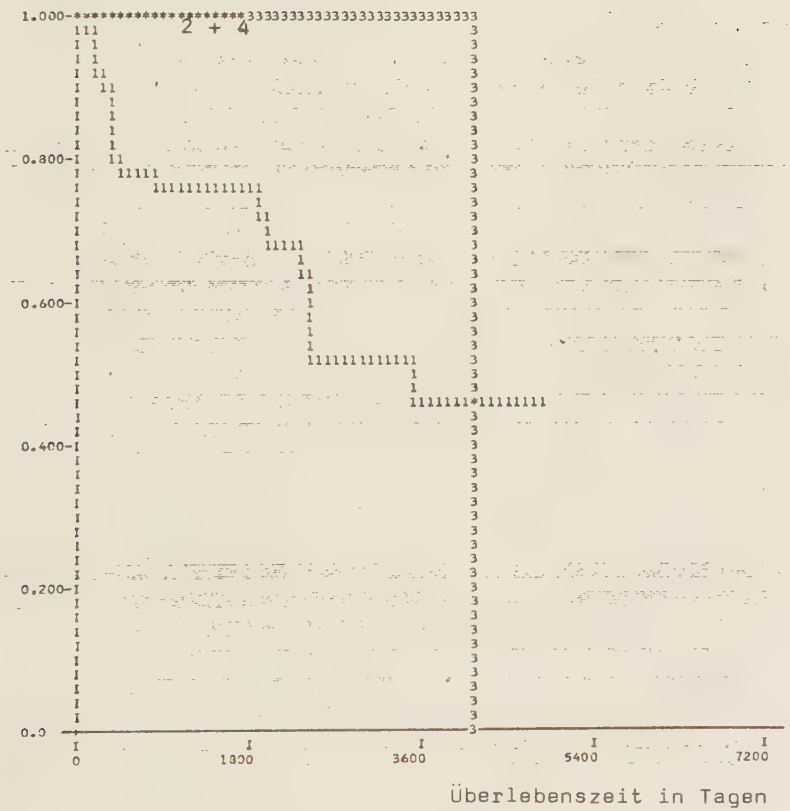


Abbildung 11 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs im klinischen Stadium 1 in Abhängigkeit von der Art der Operation.
Kurve 1 : Nach Billroth 1 operierte Patienten (n=42)
Kurve 2 : Nach Billroth 2 operierte Patienten (n=2)
Kurve 3 : Total gastrektomierte Patienten (n=4)
Kurve 4 : Cardia - resezierte Patienten (n=1)

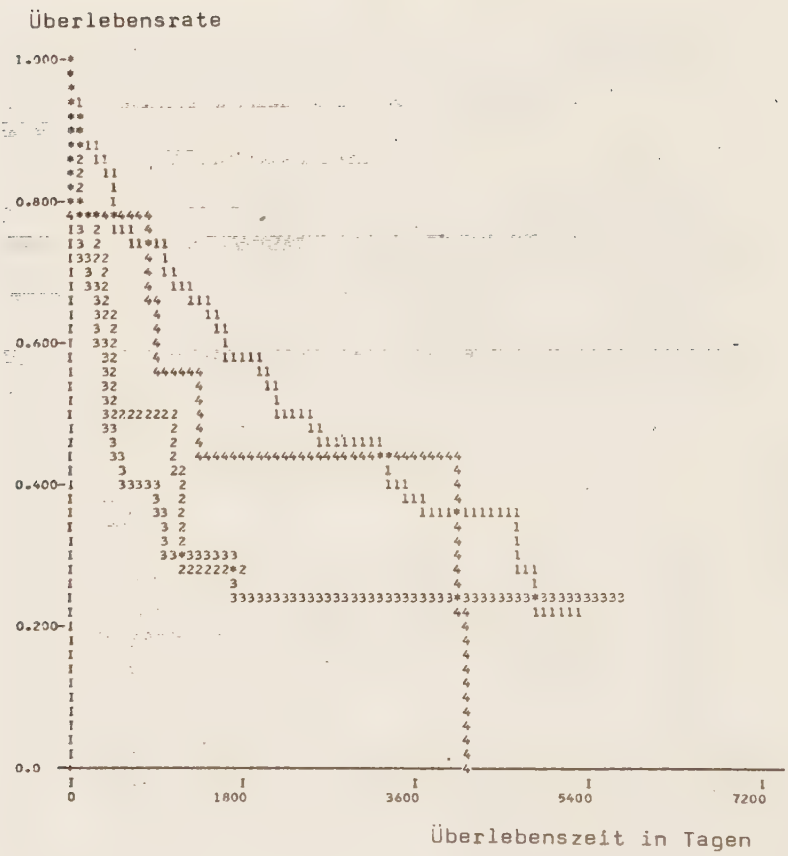


Abbildung 12 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs im klinischen Stadium 2 in Abhängigkeit von der Art der Erstoperation.
Kurve 1 : Nach Billroth 1 operierte Patienten (n=61)
Kurve 2 : Nach Billroth 2 operierte Patienten (n=14)
Kurve 3 : Total gastrektomierte Patienten (n=26)
Kurve 4 : Cardia - resezierte Patienten (n=9)

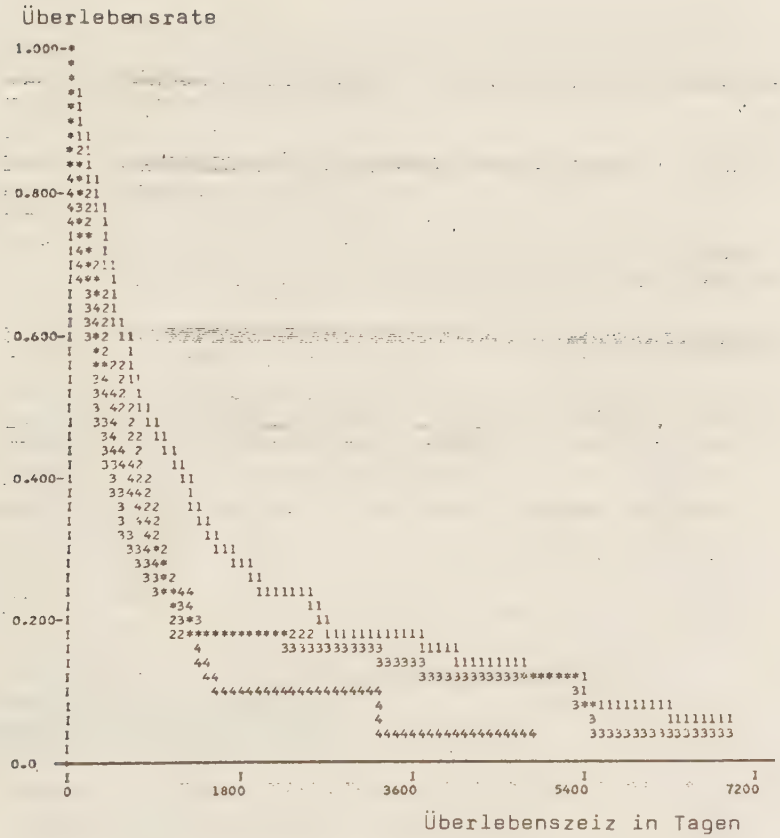


Abbildung 13 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs im klinischen Stadium 3 in Abhängigkeit von der Art der Erstoperation.
Kurve 1 : Nach Billroth 1 operierte Patienten (n=153)
Kurve 2 : Nach Billroth 2 operierte Patienten (n=21)
Kurve 3 : Total gastrektomierte Patienten (n=108)
Kurve 4 : Cardia - resezierte Patienten (n=54)

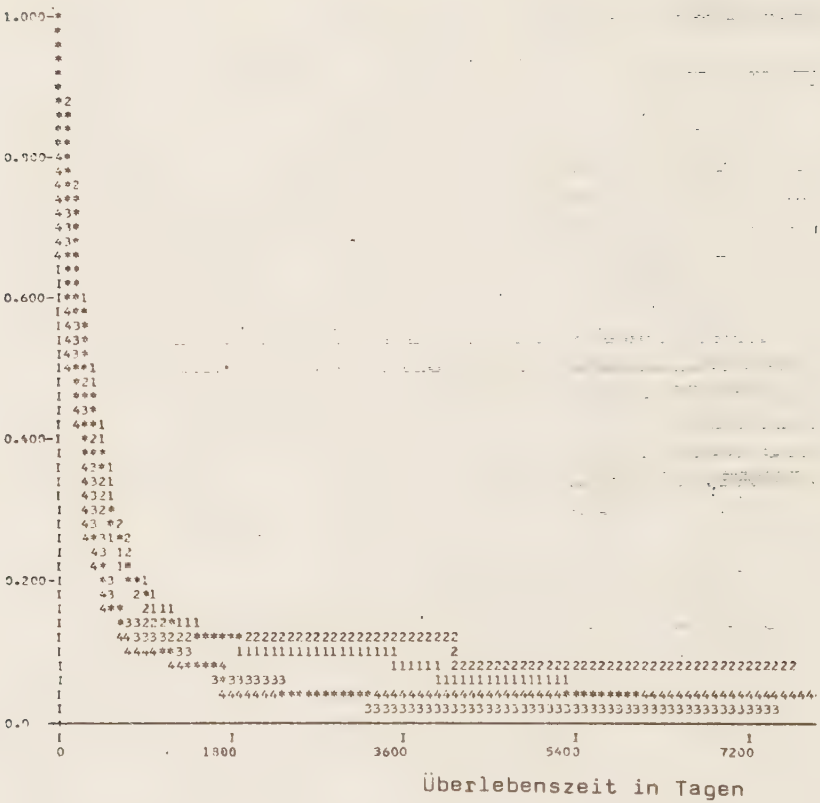


Abbildung 14 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magenkrebs im klinischen Stadium 4 in Abhängigkeit von der Art der Erstoperation.
Kurve 1 : Nach Billroth 1 operierte Patienten (n=166)
Kurve 2 : Nach Billroth 2 operierte Patienten (n=62)
Kurve 3 : Total gastrektomierte Patienten (n=188)
Kurve 4 : Cardia - resezierte Patienten (n=42)

3.6. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms :

Das Magencarcinom wurde im wesentlichen in drei verschiedene histologische Typen eingeteilt.

567 Patienten mit einem Adenocarcinom
186 Patienten mit einem teils adenoid, teils solide differenzierten Carcinom
447 Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom

Abbildung 15 : Sie zeigt eine signifikant bessere Überlebenskurve der Patienten mit einem Adenocarcinom, während die Überlebenskurven der Patienten mit einem Mischtypcarcinom und einem undifferenzierten Carcinom weitgehend identisch verlaufen.

(No. of Pats. = 1188

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Adenocarcinom	564	472	563,57	0,84
Mischtypcarcinom	182	166	137,93	1,20
Undiff. Carcinom	442	403	339,40	1,19

Overall CHI - Square = 32,84 on 2 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 28,40 on 1 D.F. P = 0,0000)

Patientengruppe mit einem Adenocarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 48,3 % (± 4,2 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 19,9 % (± 3,5 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 13,0 % (± 3,3 %)
Mittlere Überlebenszeit = 345 Tage

Patientengruppe mit einem Carcinom vom Mischtyp :

1 - Jahres Überlebensrate = 32,1 % (± 7,0 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 11,4 % (± 4,8 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 9,5 % (± 4,5 %)

Mittlere Überlebenszeit = 155 Tage

Patientengruppe mit einem undifferenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 32,1 % (± 4,5 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 10,7 % (± 3,0 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 7,0 % (± 2,6 %)

Mittlere Überlebenszeit = 179 Tage

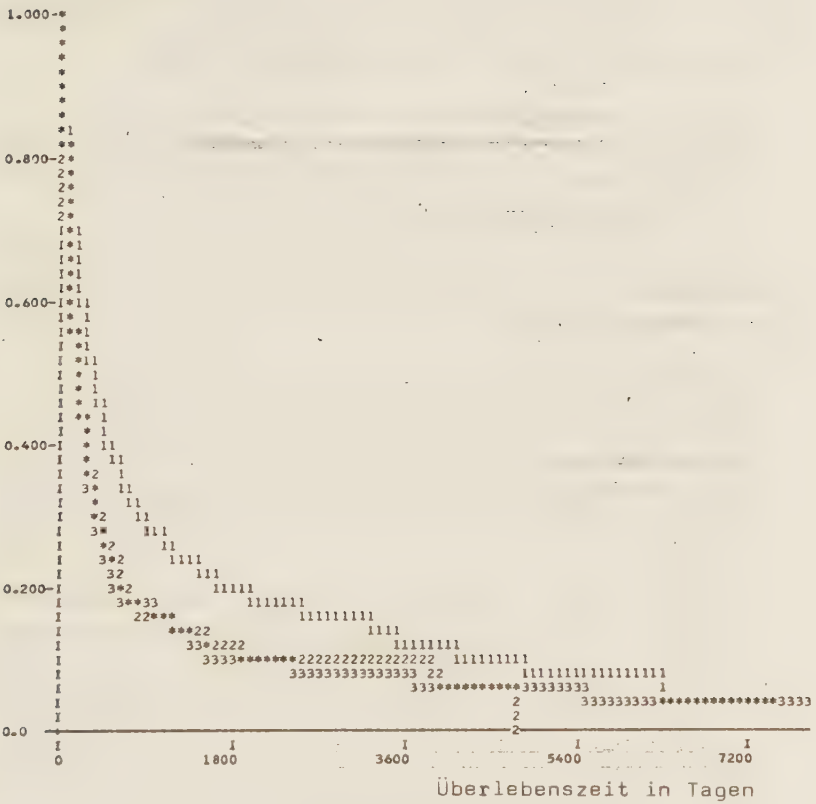


Abbildung 15 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem Adenocarcinom (n=564)

Kurve 2 : Patienten mit einem Mischtypcarcinom (n=182)

Kurve 3 : Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom (n= 442)

3.7. Die Überlebenskurven der radikal operierten Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms :

3.7.1. Linearer Maßstab :

Die Gruppe der lokal radikal resezierten Patienten gibt genauere Aufschlüsse über den Einfluß des histologischen Typs des Magencarcinoms.
Diese Darstellung wurde häufig in verschiedenen Arbeiten verwendet, um besonders Langzeitveränderungen aufzeigen zu können (42) .

Abbildung 16 : Auch hier zeigt sich, daß die Patienten mit einem Adenocarcinom die deutlich bessere Prognose (Überlebenskurve) haben, während die Patientengruppen mit einem Mischtypcarcinom und mit einem undifferenzierten Carcinom annähernd gleich verlaufende Überlebenskurven zeigen.
Dies läßt darauf schließen, daß die beiden Patientengruppen mit Mischtypcarcinom und mit undifferenzierten Carcinom nicht getrennt betrachtet werden können bezüglich ihrer Prognose, also prognostisch eine Gruppe darstellen.

Die Überlebensraten der radikal operierten Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Magens :

1 - Jahres Überlebensrate = 70,8 % (± 5,6 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 35,4 % (± 6,2 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 23,3 % (± 6,2 %)

Mittlere Überlebenszeit = 895 Tage

Die Überlebensraten der radikal operierten Patientengruppe mit einem Mischtypcarcinom des Magens :

1 - Jahres Überlebensrate = 51,3 % (± 11,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 21,2 % (± 9,4 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 18,1 % (± 9,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 431 Tage

Die Überlebensraten der radikal operierten Patientengruppe mit einem undifferenzierten Carcinom des Magens :

1 - Jahres Überlebensrate = 60,4 % (± 9,1 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 25,8 % (± 8,3 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 14,7 % (± 7,2 %)

Mittlere Überlebenszeit = 527 Tage

(No. of Pats. = 463

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Adenocarcinom	268	193	220,91	0,87
Mischtypcarcinom	78	65	49,57	1,31
Undiff. Carcinom	117	99	86,52	1,14

Overall CHI - Square = 10,17 on 2 D.F. P = 0,0062

CHI - Square for Trend = 6,24 on 1 D.F. P = 0,0125)

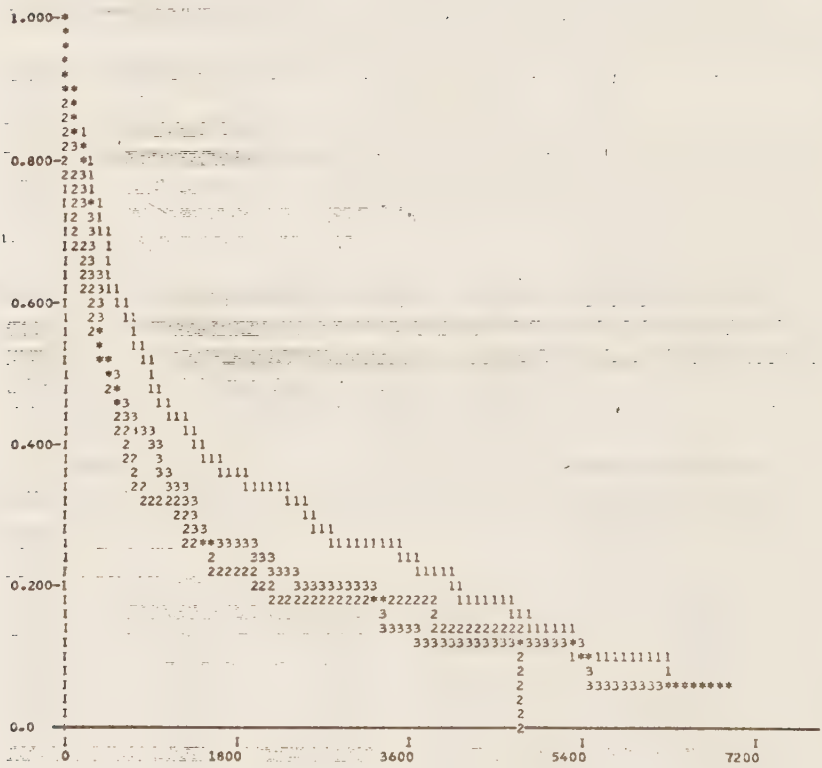


Abbildung 16 : Die beobachteten Überlebenskurven der radikal operierten Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms.

Kurve 1 : Radikal operierte Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens (n = 268)

Kurve 2 : Radikal operierte Patienten mit einem Mischtypcarcinom des Magens (n = 78)

Kurve 3 : Radikal operierte Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom des Magens (n = 117)

3.7.2. Die Überlebenskurve der radikal operierten Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Magens in einem halblogarithmischen Maßstab :

Abbildung 17 : Die dargestellte Überlebenskurve umfaßt die Patientengruppe, bei der ein Adenocarcinom radikal operiert wurde. Im Gegensatz zur ersten Überlebenskurve in Abbildung 16 wurde jetzt ein halblogarithmischer Maßstab gewählt.

Die " overall " - Überlebenskurve aller Magenkrebspatienten zeigte in halblogarithmischer Darstellung (Abb. 6) eine zweimalige Änderung der Mortalitätsrate aufgrund der Heterogenität der gesamten Gruppe.
Die jetzt dargestellte Gruppe kann als wesentlich homogener zusammengesetzt angenommen werden.
So ist in Abbildung 17 graphisch keine eindeutige Änderung der Mortalitätsrate zu erkennen, jedoch ist in den ersten drei Jahren nach der Erstoperation die Mortalitätsrate leicht erhöht.

Bildet man daraus graphisch zwei Subpopulationen, so ergibt sich :

1. Low Risk Group mit 60 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 10 %
2. High Risk Group mit 40 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 61 %

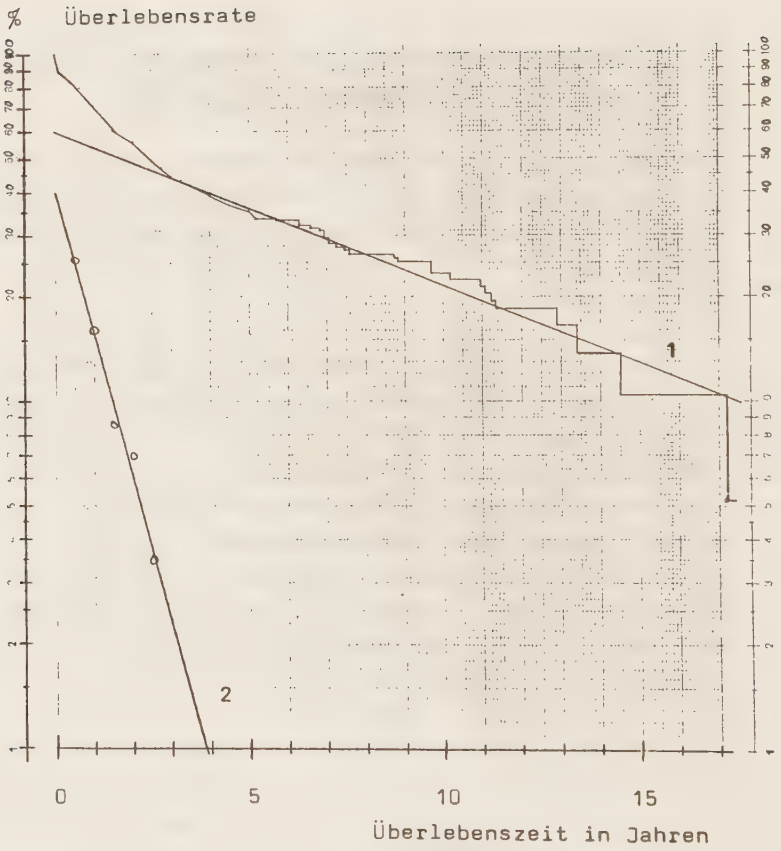


Abbildung 17 : Die beobachtete Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens in einem halblogarithmischen Maßstab.

1 : Low - Risk - Group : 60 % Anteil,
jährliche Mortalität 10 %

2 : High- Risk - Group : 40 % Anteil,
jährliche Mortalität 61 %

3.8. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms :

Differenzierungsgrad und histologischer Typ eines Carcinoms hängen eng miteinander zusammen.
Ein Adenocarcinom konnte gut, mäßig oder gering differenziert sein. Ein Mischtypcarcinom (teils adenoid, teils solide differenziert) wurde in der Regel als mäßig differenziert bezeichnet, während ein solides oder ein szirrhöses Carcinom immer als entdifferenziert eingetragen wurde.

Abbildung 18 : Sie zeigt eine deutlich bessere Überlebenskurve der Patientengruppe mit einem gut differenzierten Carcinom, während die Patientengruppe mit einem entdifferenzierten Carcinom eine deutlich schlechtere Überlebenskurve aufweist.
Die Abbildung 18 zeigt auch, daß der Differenzierungsgrad ein genauerer prognostischer Faktor ist, als die histologische Typisierung, da alle drei Differenzierungsgrade deutlich gegeneinander abgestufte Überlebenskurven haben.
Die Unterschiede sind signifikant.

(No. of Pats. = 1215

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Gut differenziert	416	343	440,58	0,78
mäßig differenziert	183	158	162,28	0,97
gering differenziert	616	562	460,03	1,22

Overall CHI - Square = 45,06 on 2 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 44,87 on 1 D.F. P = 0,0)

Patientengruppe mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom:

1 - Jahres Überlebensrate = 51,0 % (± 5,0 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 22,6 % (± 4,2 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 15,2 % (± 4,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 383 Tage

Patientengruppe mit einem mäßig differenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 41,5 % (± 7,3 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 16,3 % (± 5,6 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 11,8 % (± 5,2 %)

Mittlere Überlebenszeit = 233 Tage

Patientengruppe mit einem entdifferenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 32,4 % (± 3,8 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 9,9 % (± 2,5 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 6,6 % (± 2,2 %)

Mittlere Überlebenszeit = 179 Tage

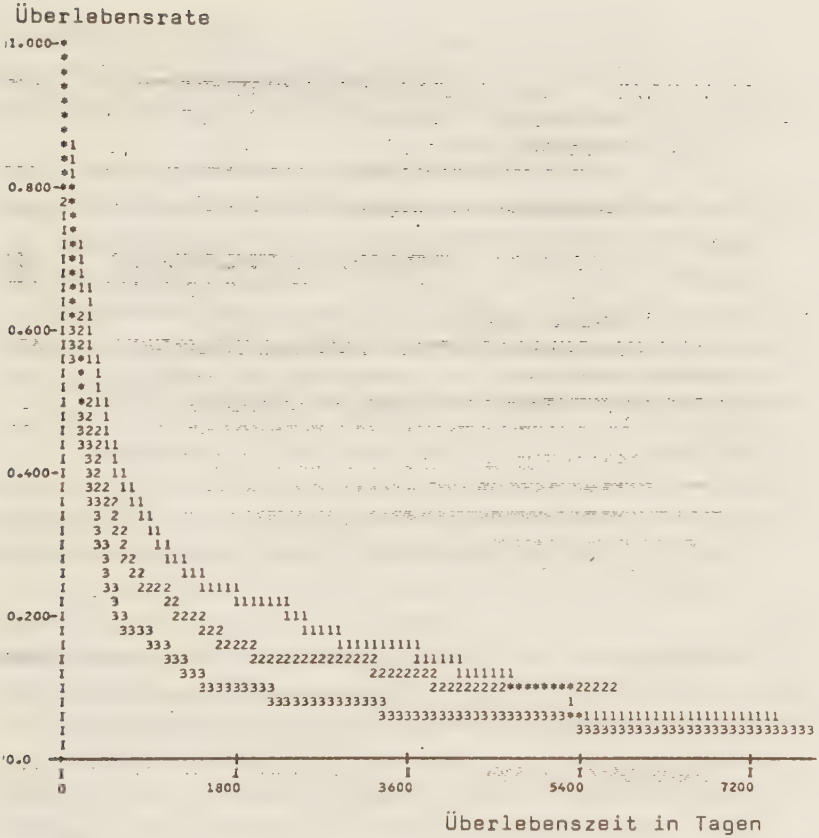


Abbildung 18 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms.

Gruppe 1 : Patientengruppe mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom (n = 416)

Gruppe 2 : Patientengruppe mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 183)

Gruppe 3 : Patientengruppe mit einem gering oder entdifferenzierten Carcinom (n = 616)

3.8.1. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad unter Ausschluß des Einflusses des klinischen Stadiums :

Um ungleiche Verteilungen des Differenzierungsgrades der Magencarcinompatienten auf die 4 klinischen Stadien auszuschließen, wurde der histologische Differenzierungsgrad in jedem klinischen Stadium getrennt untersucht. Nach Peto et al (79) läßt sich damit der Einfluß des Differenzierungsgrades auf die Prognose unabhängig vom klinischen Stadium untersuchen.
Auch wenn in den einzelnen klinischen Stadien kein eindeutig signifikanter Unterschied gefunden wird, kann nach der Berechnung nach Peto et al (79) die Summation dieser Unterschiede eine Signifikanz in der Prognose der Differenzierungsgrade zeigen.

Abbildung 19 : Im klinischen Stadium 1 des Magencarcinoms zeigen die nach dem Differenzierungsgrad geordneten Überlebenskurven keine signifikant unterschiedlichen Verläufe.
(Overall CHI - Square = 0,24 on 2 D.F. P = 0,8891
CHI - Square for Trend = 0,09 on 1 D.F. P = 0,7639)

Abbildung 20 : Im klinischen Stadium 2 des Magencarcinoms zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Differenzierungsgraden.
(Overall CHI - Square = 4,71 on 2 D.F. P = 0,0951
CHI - Square for Trend = 1,77 on 1 D.F. P = 0,1829)

Abbildung 21 : Im klinischen Stadium 3 haben die Patienten mit einem hoch ausdifferenzierten Magencarcinom eine bessere Prognose, die aber nicht statistisch

signifikant ist.
(Overall CHI - Square = 3,19 on 2 D.F. P = 0,2033
CHI - Square for Trend = 2,93 on 1 D.F. P = 0,0870)

Abbildung 22 : Im klinischen Stadium 4 zeigt sich nun ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prognose der drei Differenzierungsgrade des Magencarcinoms.
Die Patienten mit einem hoch ausdifferenzierten Magencarcinom überlebten deutlich länger, während die Patienten mit einem entdifferenzierten Magencarcinom die schlechteste Prognose haben.
(Overall CHI - Square = 13,22 on 2 D.F. P = 0,0013
CHI - Square for Trend = 12,69 on 1 D.F. P = 0,0004)

Die folgende Wertetafel beweist einen statistisch signifikanten Unterschied in der Prognose der drei Differenzierungsgrade des Magencarcinoms unter Ausschaltung des Einflusses des klinischen Stadiums.
Schon vorher (siehe 3.8.,Abbildung 18) wurde gefunden, daß ein hoher Differenzierungsgrad des Magencarcinoms eine im Gegensatz zu einem gering differenzierten Magencarcinom signifikant bessere Prognose hat.
Wie jetzt gezeigt wurde, beruht dieser Unterschied nicht auf unterschiedlichen Verteilungen des Differenzierungsgrades in den klinischen Stadien.

(Adjusted Values
No. of Pats. = 1215

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Gut differenziert	416	343	403,66	0,85
Mäßig differenziert	183	158	157,24	1,00
gering differenziert	616	562	502,07	1,12

Overall CHI - Square = 16,91 on 2 D.F. P = 0,0002
CHI - Square for Trend = 16,76 on 1 D.F. P = 0,0000)

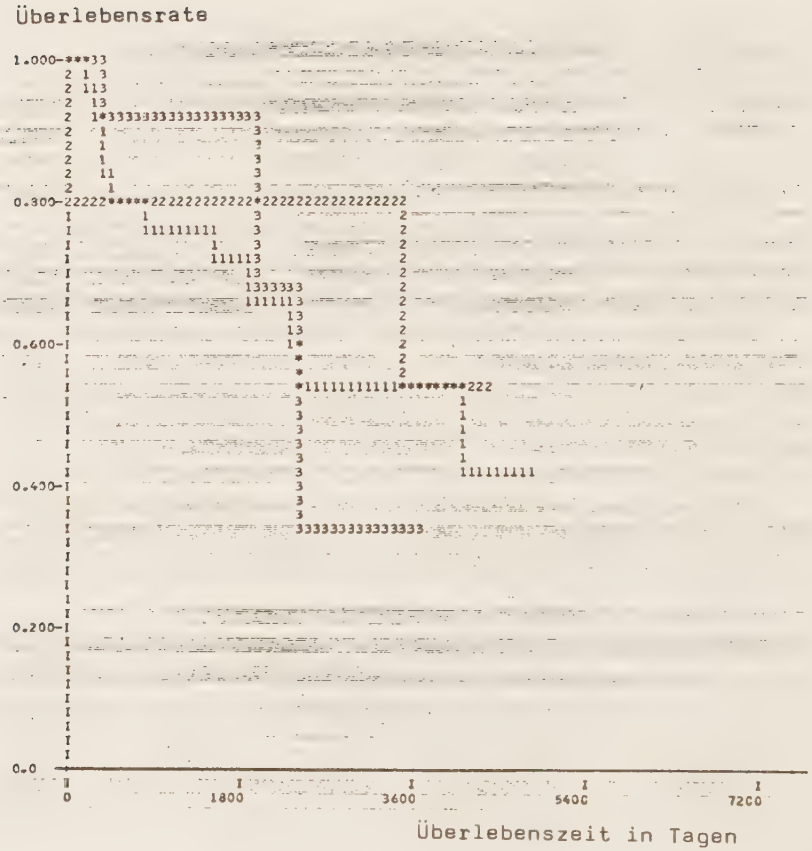


Abbildung 19 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom im klinischen Stadium 1 in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Magencarcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem hoch differenzierten Carcinom (n = 25)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 5)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder entdifferenzierten Carcinom (n = 12)

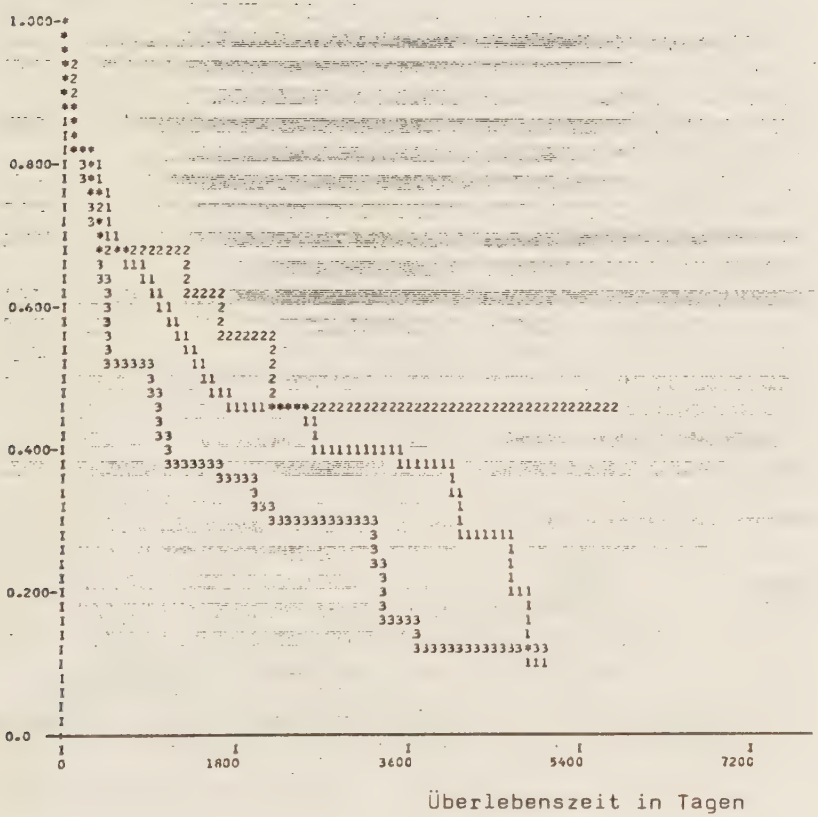


Abbildung 20 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom im klinischen Stadium 2 in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Magencarcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem hoch differenzierten Carcinom (n = 57)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 16)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder entdifferenzierten Carcinom (n = 33)

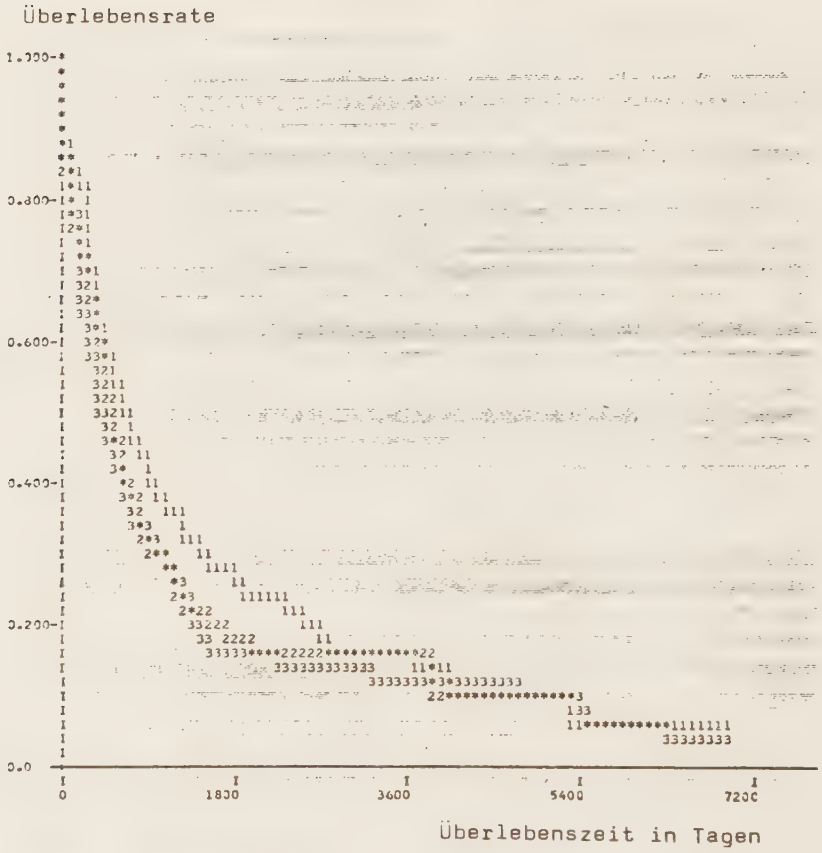


Abbildung 21 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom im klinischen Stadium 3 in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Magencarcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem hoch differenzierten Carcinom (n = 126)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 59)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder entdifferenzierten Carcinom (n = 141)

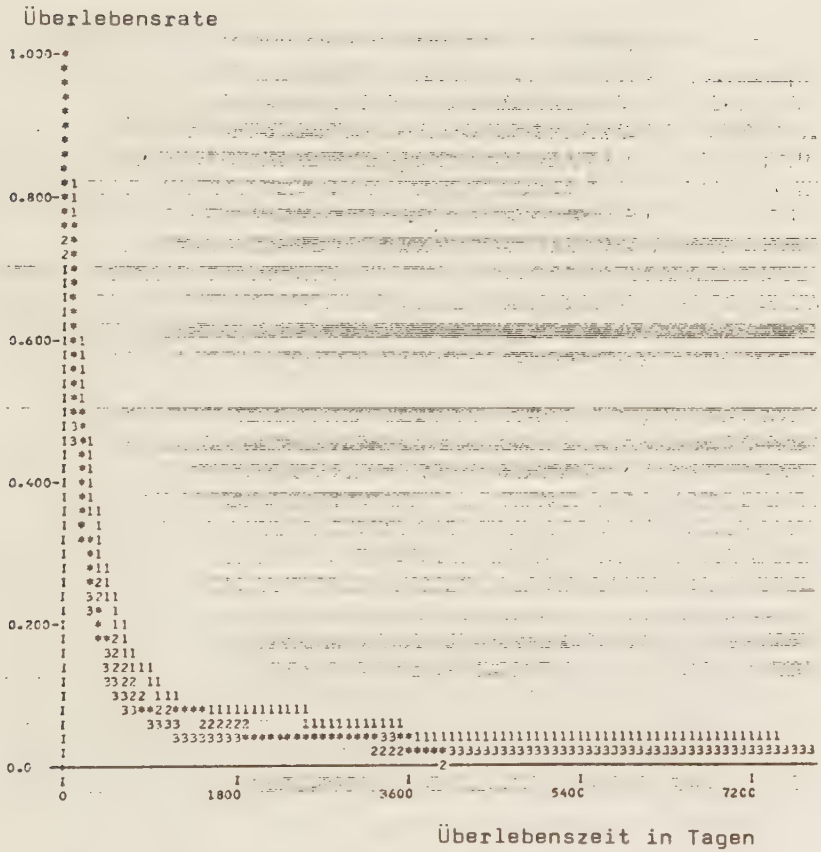


Abbildung 22 : Die Beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom im klinischen Stadium 4 in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Magencarcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem hoch differenzierten Carcinom (n= 208)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n= 103)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder entdifferenzierten Carcinom (n= 430)

3.8.2. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Adenocarcinoms :

Vorallem beim Mischtypcarcinom und beim undifferenzierten Carcinom hängen histologischer Typ und Differenzierungsgrad des Carcinoms eng zusammen.
Diagnostizierte der Histopathologe aber ein Adenocarcinom des Magens in Resektionspräparat, so konnte er es aufgrund der Ausdifferenzierung in gut ausdifferenziert, mäßig differenziert oder gering differenziert klassifizieren.
Abbildung 23 untersucht nun die Ausdifferenzierung des Adenocarcinoms des Magens auf die Prognose.

Abbildung 23 : Sie zeigt eine bessere Prognose des hochausdifferenzierten Adenocarcinoms, während die Patienten mit einem gering differenzierten Adenocarcinom eine signifikant schlechtere Überlebenskurve haben.
Nach etwa 10 Jahren Überlebenszeit überlappen sich die drei Überlebenskurven, was verständlich ist, denn nach 10 Jahren Überlebenszeit sind nur noch 3 Patienten mit einem mäßig differenzierten Adenocarcinom und nur noch 1 Patient mit einem gering differenzierten Adenocarcinom lebend und unter Beobachtung.

(No. of Pats. = 567

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Hoch diff.Adenoca.	408	336	365,08	0,92
Mäßig diff.Adenoca.	58	49	49,49	0,99
Gering diff.Adenoca.	101	89	59,41	1,50

Overall CHI - Square = 17,36 on 2 D.F. P = 0,0002
CHI - Square for Trend = 15,17 on 1 D.F. P = 0,0001)

Patientengruppe mit einem hoch ausdifferenzierten Adenocarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 51,2 % (± 5,0 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 23,1 % (± 4,3 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 15,3 % (± 4,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 395 Tage

Patientengruppe mit einem mäßig differenzierten Adenocarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 54,4 % (± 13,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 16,6 % (± 10,4 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 8,9 % (± 8,7 %)

Mittlere Überlebenszeit = 408 Tage

Patientengruppe mit einem gering differenzierten Adenocarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 33,7 % (± 9,4 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 9,8 % (± 7,7 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 9,8 % (± 7,7 %)

Mittlere Überlebenszeit = 182 Tage

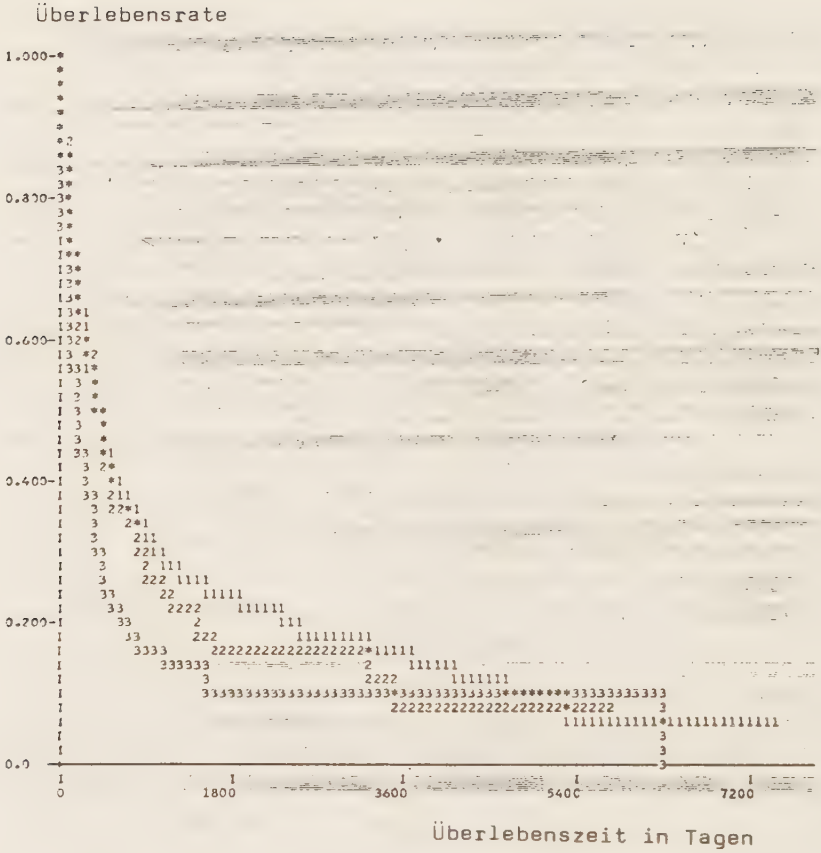


Abbildung 23 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Adenocarcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem hoch differenzierten Adenocarcinom (n = 408)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Adenocarcinom (n = 58)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder undifferenzierten Adenocarcinom (n = 101)

3.9. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom Klinischen Stadium :

Ganz wesentlich hängt die Prognose des Magencarcinompatienten vom klinischen Stadium zum Zeitpunkt der Erstoperation am Tumor ab.

Die bei jedem Patienten (wo es möglich war) aufgezeichnete Klassifikation nach dem TNM - System wurde nach den Richtlinien der UICC (100) umgesetzt in ein klinisches Stadium, damit die Patientengruppen genügend stark waren, um Vergleiche anzustellen und statistisch signifikante Unterschiede zu erhalten.

Abbildung 24 : Die vier Patientengruppen, abhängig vom klinischen Stadium, zeigen vier deutlich voneinander abgesetzte Überlebenskurven, wobei die statistisch signifikant beste Überlebenskurve die Patienten des klinischen Stadiums 1 haben, während die statistisch signifikant schlechteste Überlebenskurve die Patienten des klinischen Stadiums 4 haben.

(No. of Pats. = 1361

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Klinisches Stadium 1	52	19	87,85	0,22
Klinisches Stadium 2	111	73	163,41	0,71
Klinisches Stadium 3	337	282	397,51	0,71
Klinisches Stadium 4	861	813	538,12	1,51

Overall CHI - Square = 303,14 on 3 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 268,28 on 1 D.F. P = 0,0)

So hohe Schätzungen für CHI-Square bedeuten wirkliche Unterschiede jenseits allen Zweifels.

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 1 :

1 - Jahres Überlebensrate = 86,5 % (± 9,5 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 75,8 % (±12,4 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 49,1 % (±20,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 3534 Tage = 9,68 Jahre

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 2 :

1 - Jahres Überlebensrate = 75,5 % (± 8,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 45,5 % (± 9,8 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 32,5 % (± 9,9 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1465 Tage = 4,01 Jahre

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 3 :

1 - Jahres Überlebensrate = 59,5 % (± 5,4 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 21,0 % (± 4,6 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 14,6 % (± 4,3 %)

Mittlere Überlebenszeit = 529 Tage = 1,45 Jahre

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 4 :

1 - Jahres Überlebensrate = 22,3 % (± 2,9 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 5,1 % (± 1,5 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 3,4 % (± 1,3 %)

Mittlere Überlebenszeit = 128 Tage

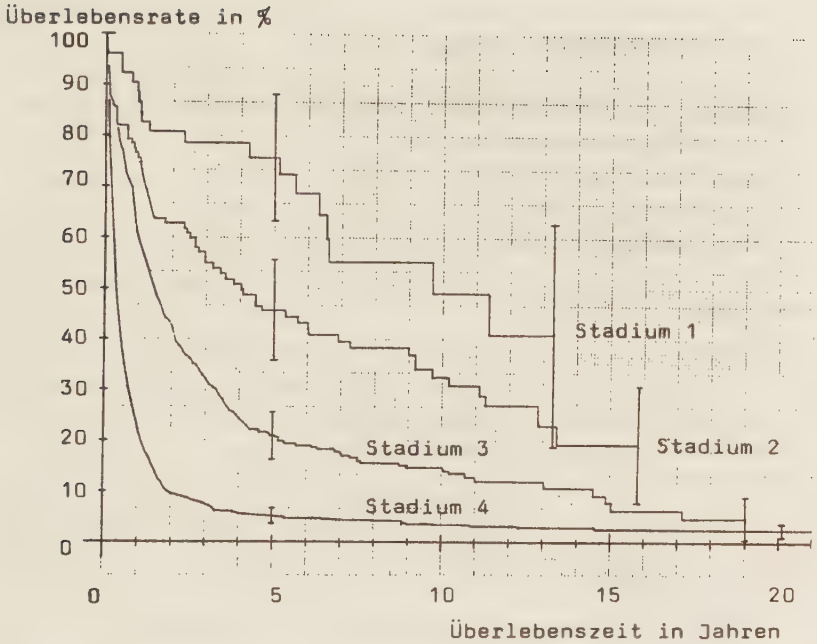


Abbildung 24 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Magencarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium .

Klinisches Stadium 1 (n = 52)
Klinisches Stadium 2 (n = 111)
Klinisches Stadium 3 (n = 337)
Klinisches Stadium 4 (n = 861)

3.10. Die Überlebenskurve der Patientengruppe mit einem Magenfrühcarcinom :

Nicht identisch mit einem Carcinom im klinischen Stadium 1 ist das Magenfrühcarcinom.
Ein Magenfrühcarcinom liegt dann vor, wenn der Primärtumor auf Mucosa und Submucosa beschränkt ist, also die Muscularis propria noch nicht infiltriert ist, gleichgültig, ob schon Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen vorhanden sind.
Von den 57 Patienten konnte bei 55 Patienten das Magenfrühcarcinom radikal reseziert werden; 1 Patient hatte schon eine Hautmetastase (Tumor palliativ reseziert); bei 1 Patienten war der aborale Resektionsrand nicht tumorfrei.
4 Patienten hatten schon regionale Lymphknotenmetastasen.

Abbildung 25 :
Patientengruppe mit einem Magenfrühcarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 86,0 % (± 9,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 71,9 % (± 12,6 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 48,1 % (± 18,5 %)

Mittlere Überlebenszeit = 3534 Tage = 9,68 Jahre

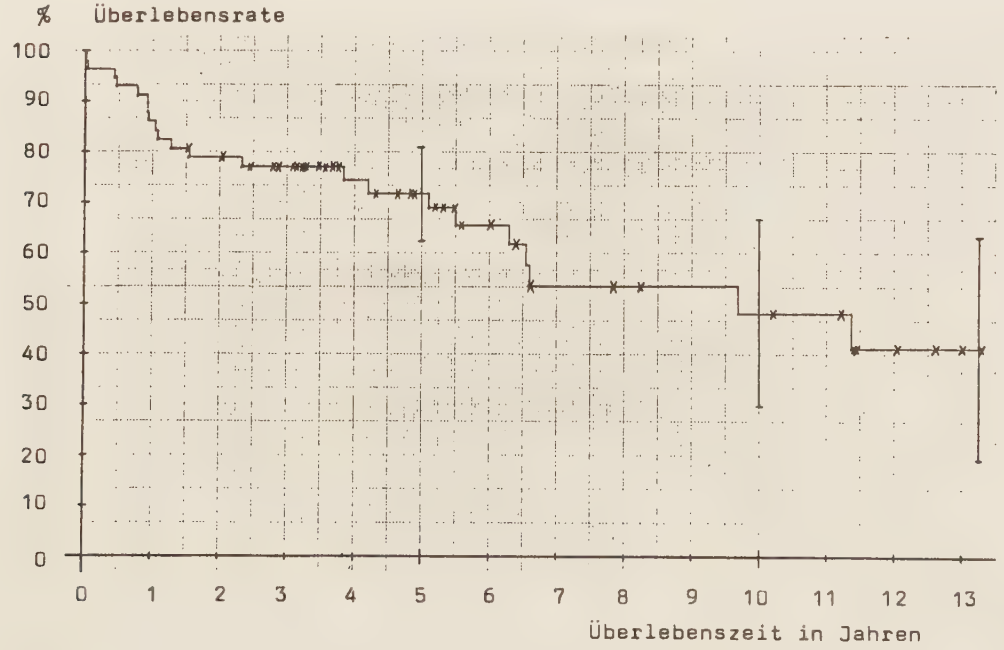


Abbildung 25 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Magenfrühcarcinom (n = 57) . x = Patienten, die lebend aus der Beobachtung ausgeschieden sind .

3.11. Die Überlebenskurve der Patienten mit einem Gallertcarcinom des Magens :

Die Patienten mit einem Gallertcarcinom des Magens wurden extra aufgenommen, wenn der Histopathologe das Carcinom nicht weiter differenziert hatte.
Nach der histologischen Typisierung der UICC und der WHO (75) gehört das Gallertcarcinom in die Klasse der gering differenzierten Adenocarcinome (mucinöses Adenocarcinom) .

Abbildung 26 : Die Patienten mit einem Gallertcarcinom hatten eine überaus schlechte Prognose.
Innerhalb von 5 Jahren starben 20 von 21 Patienten.

1 - Jahres Überlebensrate = 47,6 % (± 22 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 5,6 % (± 11 %)

Mittlere Überlebenszeit = 350 Tage

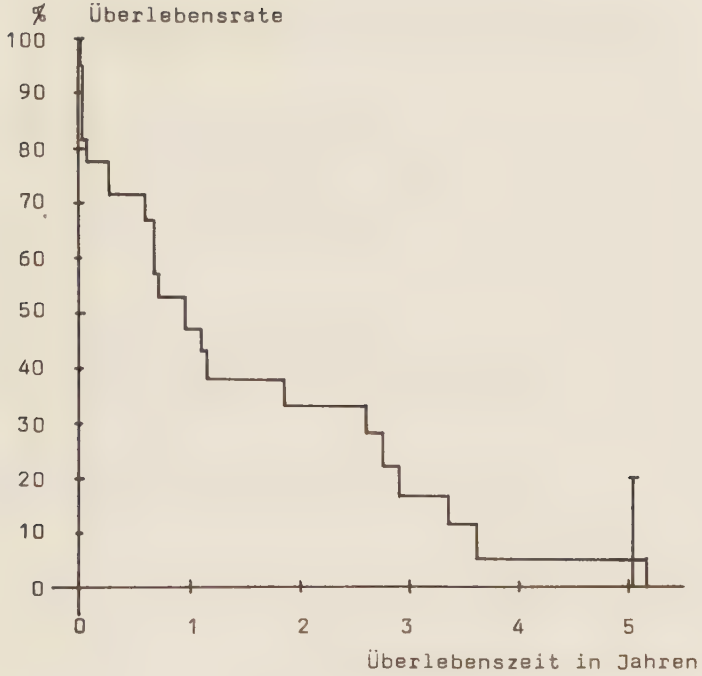


Abbildung 26 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Gallertcarcinom des Magens (n = 21).

3.12. Die Überlebenskurve der Patienten mit einem mesenchymalen malignen Tumor des Magens :

Im gesamten Krankengut der Magenkrebspatienten fanden sich 22 Patienten mit einem sarkomatös differenzierten malignen Tumor und 4 Patienten mit einem Carcinoid. Bei einer so geringen Gesamtzahl ist es nicht sinnvoll, einzelne Überlebenskurven für Untergruppen aufzustellen.

Abbildung 27 : Die Überlebenskurve aller 22 Patienten mit einem Sarkom zeigt eine bessere Prognose gegenüber der " Overall " - Überlebenskurve aller Magenkrebspatienten. Das 95 % - Vertrauensintervall ist aber aufgrund der geringen Anzahl der Patienten sehr groß und schließt die " Overall " - Überlebenskurve aller Magenkrebspatienten ein, so daß sich kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt.

Die Patientengruppe mit einem Sarkom :

1 - Jahres Überlebensrate = 63,6 % (± 25 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 38,6 % (± 32 %)

Mittlere Überlebenszeit = 105 Wochen = 2,02 Jahre

Von den 4 Patienten mit einem Carcinoid starben

1 Patient 5 Tage nach der Operation an einer Blutung,
1 Patient nach 9 Wochen an einer Lebermetastasierung,
1 Patient nach 63 Wochen an einer allgemeinen Metastasierung.
1 Patient schied aus der Beobachtung aus und überlebte 11 3/4 Jahre, obwohl die Magenresektion intraoperativ als palliativ bezeichnet wurde (Lymphknotenmetastasierung) .

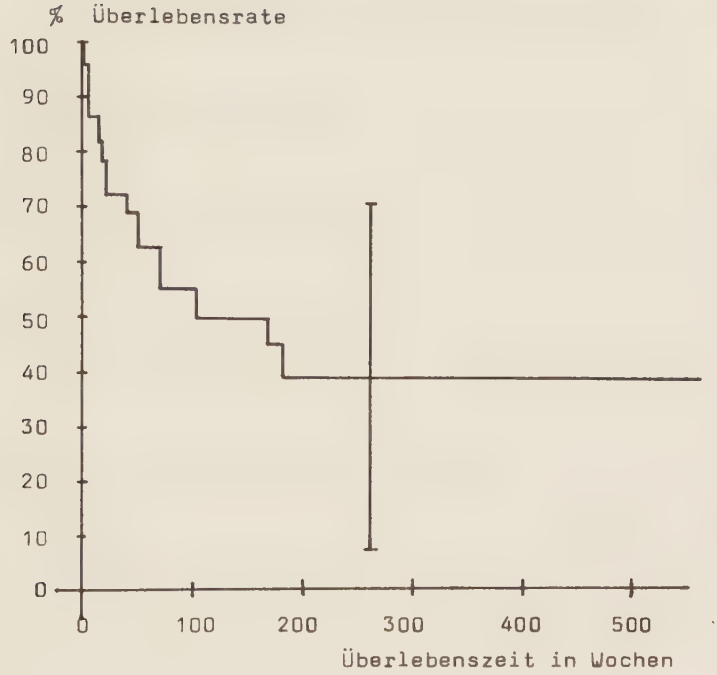


Abbildung 27 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem mesenchymalen malignen Tumor des Magens (n = 22) .

4. DIE ÜBERLEBENSKURVE DER PATIENTEN MIT EINEM DÜNNDARMKREBS :

Die sehr kleine Gruppe der Patienten mit einem Dünndarmkrebs ist sehr heterogen.
Neben 9 Patienten mit einem Adenocarcinom wurden 7 Patienten mit einem Sarkom, 2 Patienten mit einem Carcinoid und 1 Patient mit einem maligne entarteten Papillom erfaßt.
Faßt man trotz dieser Heterogenität alle Patienten in einer Gruppe zusammen, ergibt sich folgende Überlebenskurve in Abbildung 28.

Abbildung 28 : Überlebenskurve der Patienten mit einem Dünndarmkrebs. 3 Patienten starben innerhalb zweier Wochen nach Operation.
Abhängig von der Ausbreitung bei Operation starben 8 von 9 Patienten mit einem Adenocarcinom innerhalb von 121 Wochen nach Operation.
1 Patient mit einem Carcinoid überlebte 124 Wochen bei schon eingetretener Lebermetastasierung, der andere Patient lebte noch 16,5 Jahre nach radikaler Operation eines Ileum-Carcinoids und eines Rectumcarcinoms.
2 Patienten mit einem Sarkom starben postoperativ an Operationskomplikationen, 3 Patienten überlebten 26 Wochen 88 Wochen und 9,4 Jahre. 2 Patienten mit einem Sarkom lebten 21 Jahre nach Operation noch.

1 - Jahres Überlebensrate = 68 % (± 23 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 32 % (± 35 %)

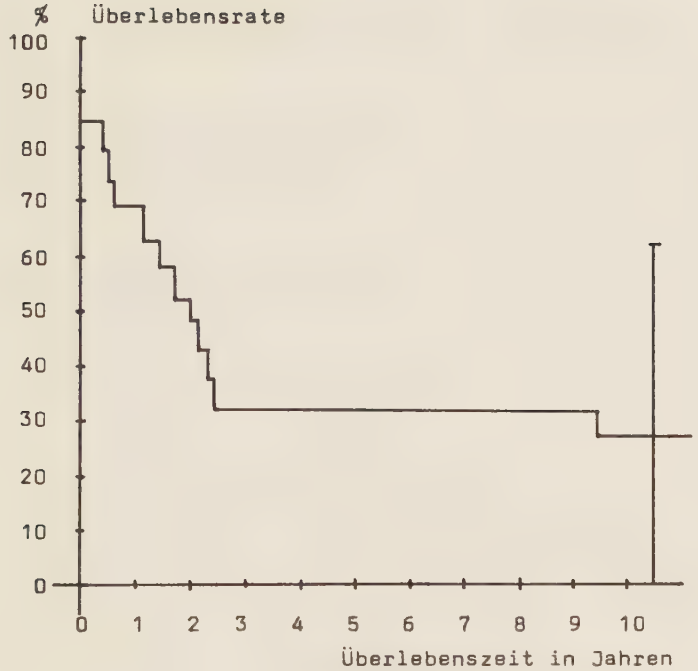


Abbildung 28 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Dünndarmkrebs (n = 19) .

5. DIE ÜBERLEBENSKURVE DER PATIENTEN MIT EINEM LEBERKREBS :

Als seltener Tumor hat der primäre Leberkrebs eine sehr schlechte Prognose, da es sehr schnell zur Leberinsuffizienz kommt und eine radikale chirurgische Intervention selten möglich ist.
Von den 19 Patienten, die erfaßt wurden, konnten nur zwei Patienten radikal operiert werden. Sie lebten 3 bzw. 3,5 Jahre nach radikaler Entfernung des lokal begrenzten Carcinoms noch.
16 Patienten konnten nur noch laparotomiert werden.

Abbildung 29 : Die Überlebenskurve der 19 Patienten mit einem primären Leberkrebs. Innerhalb von 4 Wochen nach Operation starben 10 Patienten, wobei nicht festzustellen war, ob an Operationskomplikationen oder am Tumor.

1 - Jahres Überlebensrate = 17 % (± 36 %)
Mittlere Überlebenszeit = 4 Wochen

Abbildung 29 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Leberkrebs (n = 19) .

6. DIE ÜBERLEBENSDATEN DER PATIENTEN MIT EINEM GALLENBLASENCARCINOM :

122 Patienten mit einem Gallenblasencarcinom wurden auf ihre Überlebenszeit nach der Erstoperation am Carcinom untersucht.
Im folgenden wird der Einfluß von 5 prognostischen Faktoren auf die Überlebenszeit untersucht.
Anders als beim Dünndarmkrebs und beim Leberkrebs sind es hier genügend Patienten, um Untergruppen bilden zu können. Wichtig ist auch, daß fast alle Patienten (90%) gestorben sind und somit mit echten Überlebenszeiten Überlebenskurven gebildet werden können.
Vermutete Prognostische Faktoren :

1. Operationsjahr. Vier 5 - Jahres - Abschnitte werden in ihren Überlebenskurven miteinander verglichen.
2. Radikalität der Operation
3. Histologischer Typ des Carcinoms
4. Differenzierungsgrad des Carcinoms
5. Klinisches Stadium des Gallenblasencarcinoms zum Zeitpunkt der Erstoperation

6.1. Die " Overall " - Überlebenskurve aller Patienten mit einem Gallenblasencarcinom :

6.1.1. Linearer Maßstab :

Abbildung 30 : Die Abblidung 30 zeigt die insgesamt sehr schlechte Prognose dieses Carcinoms.

1 - Jahres Überlebensrate = 18,0 % (± 7,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 8,5 % (± 5,4 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 4,4 % (± 4,1 %)

Mittlere Überlebenszeit = 88 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen starben 34 Patienten (27,9%) von 122 Patienten.

Die Patientengruppe mit einem Gallenblasencarcinom hat eine deutlich höhere Altersverteilung als z.B. die Gruppe der Magenkrebspatienten.
Grundsätzlich könnte man deswegen eine alterskorrigierte Überlebenskurve aufstellen.
Da aber nach einem Jahr nur noch 18% der anfänglich 122 Patienten leben und die 5-Jahres-Überlebensrate nur 8,5% beträgt, würde sich die alterskorrigierte von der beobachteten Überlebenskurve nur unwesentlich unterscheiden und ist deswegen nicht sinnvoll.

6.1.2. Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in einem halblogarithmischen Maßstab :

Abbildung 31 : In einem halblogarithmischen Maßstab zeigt die beobachtete Überlebenskurve eine deutliche Änderung der Mortalitätsrate im zweiten Jahr nach der Operation. Nach Humphrey et al (42) lassen sich daraus graphisch zwei Subpopulationen bestimmen.

1. Low Risk Group mit 14 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 10 %

2. High Risk Group mit 86 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 94 %

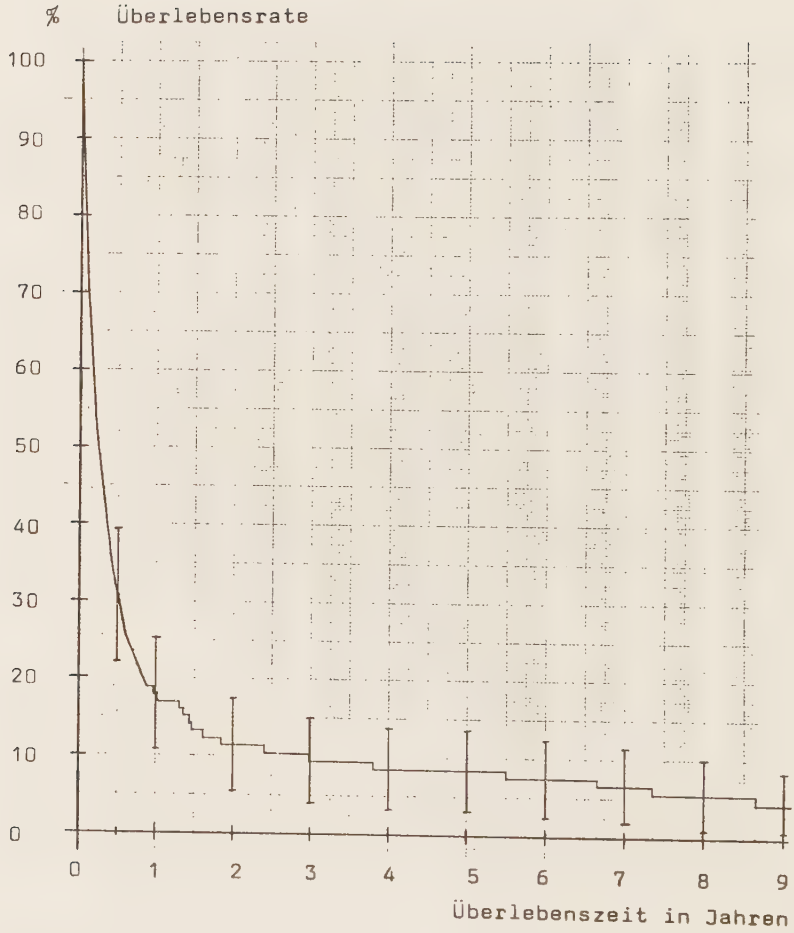


Abbildung 30 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Carcinom der Gallenblase (n = 122). Die Anzahl der Patienten, die lebend und unter Beobachtung waren, waren bei Eintritt in die Studie (Erstoperation) und danach jährlich : 122, 19, 12, 10, 9, 9, 8, 6, 5, 4.

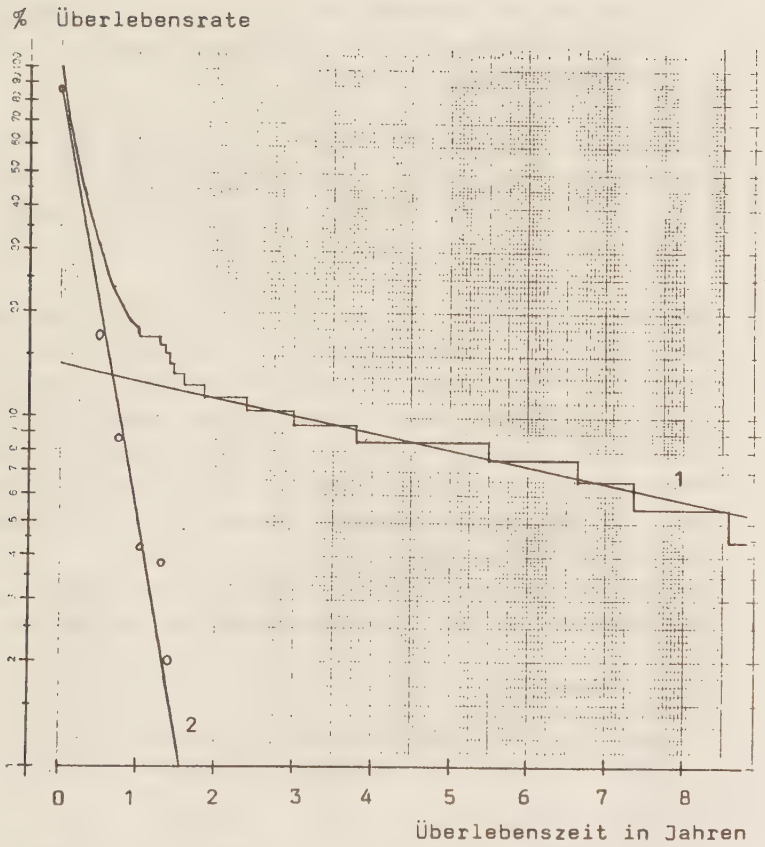


Abbildung 31 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in einem halblogarithmischen Maßstab.

1 : Low - Risk - Group : 14 % Anteil,
jährliche Mortalität 10 %

2 : High - Risk - Group: 86 % Anteil,
jährliche Mortalität 94 %

6.2. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom Operationsjahr :

Wie bei den Magenkrebspatienten wurde der Erfassungszeitraum in vier gleich große Zeitabschnitte aufgeteilt, damit etwaige kurzfristige Unregelmäßigkeiten von einem Operationsjahr zum anderen ausgeglichen werden.

Abbildung 32 : Trotz der relativ kleinen Patientengruppen (40 , 41 , 16 und 25 Patienten) läßt sich ein sinnvoller Vergleich durchführen, da fast alle Patienten gestorben sind (hohe Anzahl von " echten " Überlebenszeiten "). Aus der Abbildung 32 läßt sich keinerlei Verbesserung der Prognose ablesen, im Gegenteil ; die längste Überlebenszeit aus der Patientengruppe, die 1973 bis 1977 operiert wurde, beträgt 1,6 Jahre.
Es läßt sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven der vier Zeitabschnitte nachweisen.

(No. of Pats. = 122

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
1958 - 1962	40	37	39,28	0,94
1963 - 1967	41	39	40,16	0,97
1968 - 1972	16	16	13,73	1,17
1973 - 1977	25	18	16,84	1,07

Overall CHI - Square = 0,64 on 3 D.F. P = 0,8870
CHI - Square for Trend = 0,35 on 1 D.F. P = 0,5529)

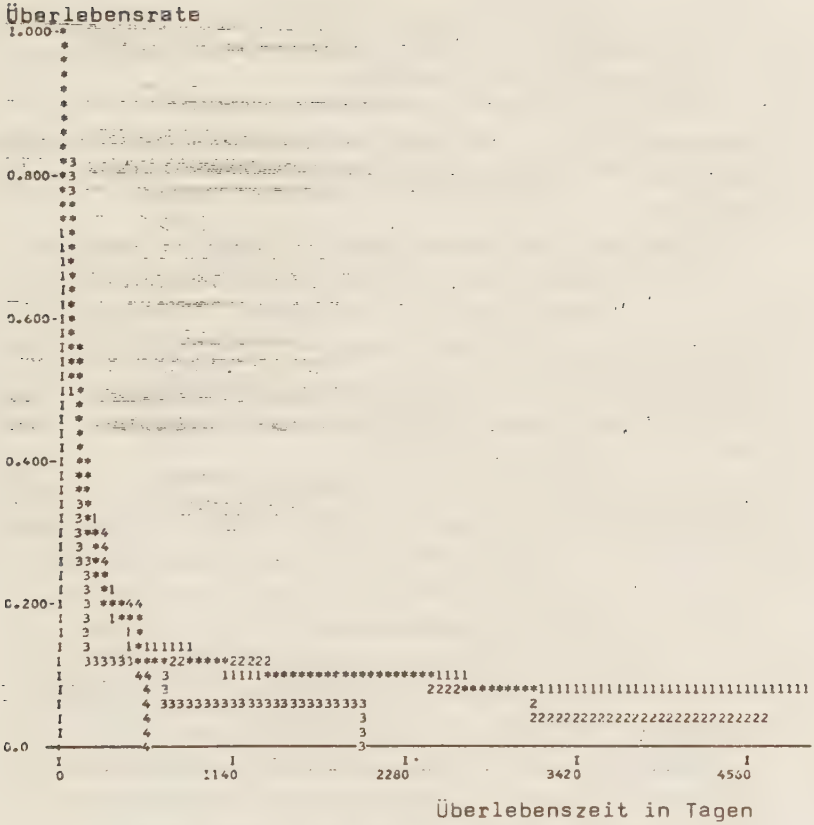


Abbildung 32 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

Kurve 1 : 1958 bis 1962 operierte Patientengruppe (n=40)

Kurve 2 : 1963 bis 1967 operierte Patientengruppe (n=41)

Kurve 3 : 1968 bis 1972 operierte Patientengruppe (n=16)

Kurve 4 : 1973 bis 1977 operierte Patientengruppe (n=25)

6.3. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation :

Abbildung 33 : Eine radikale Entfernung des Gallenblasencarcinoms beeinflußt ganz wesentlich die Prognose des Patienten.
Die Trennung in der Signifikanz ist zwischen den lokal radikal (intraoperativ und histologisch) operierten und den nicht radikal operierten Patienten zu setzen.
Eine signifikant bessere Überlebenskurve hatte die lokal radikal operierte Patientengruppe, während die palliativ und die symptomatisch operierten Patientengruppen eine sehr schlechte Prognose hatten.
Die palliativ operierte Patientengruppe (d.h. palliative Entfernung des Primärtumors) zeigte eine gering bessere Prognose als die symptomatisch operierte Patientengruppe.
Ob radikal operiert werden konnte, hing ganz wesentlich von der Ausbreitung des Carcinoms ab.
Von den 30 radikal operierten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation 3 Patienten in klinischen Stadium 1 , 16 Patienten im klinischen Stadium 2 , 10 Patienten im klinischen Stadium 3 und 1 Patient im klinischen Stadium 4 (aufgrund einer abdominellen Lymphknotenmetastase, die entfernt werden konnte) .

(No. of Pats. = 122

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
radikal operiert	30	21	49,85	0,42
palliativ op.	33	31	29,64	1,05
symptomatisch op.	59	58	30,51	1,90

Overall CHI - Square = 50,79 on 2 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 49,80 on 1 D.F. P = 0,0)

Radikal operierte Patientengruppe mit einem Gallenblasencarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 65,9 % (± 18,6%)

5 - Jahres Überlebensrate = 32,9 % (± 19 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,46 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
2 Patienten (7%) von 30 Patienten

Palliativ operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 9,5 % (± 10,4%)

5 - Jahres Überlebensrate = 3,2 % (± 6,2%)

Mittlere Überlebenszeit = 132 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
6 Patienten (18%) von 33 Patienten

Symptomatisch operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 0 %

Mittlere Überlebenszeit = 49 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
25 Patienten (42%) von 59 Patienten

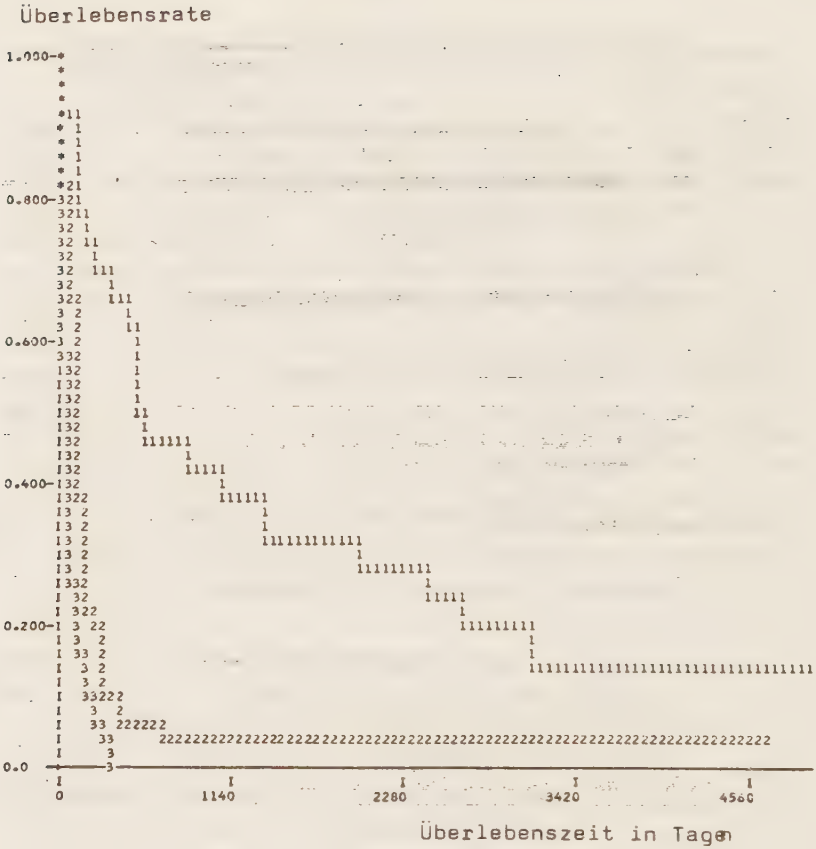


Abbildung 33 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation.

Kurve 1 : Radikal operierte Patientengruppe (n=30)

Kurve 2 : Palliativ operierte Patientengruppe (n=33)

Kurve 3 : Symptomatisch operierte Patientengruppe (n=59)

6.4. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms :

Es fanden sich 4 unterschiedliche histologische Typen des Gallenblasencarcinoms. Am häufigsten war es als Adenocarcinom differenziert (bei 57 Patienten) .
Bei 25 Patienten konnte es als Mischtypcarcinom nicht eindeutig in eine der anderen histologischen Typen eingeordnet werden.
Bei 30 Patienten war das Carcinom histologisch undifferenziert und bei 4 Patienten war es plattenepithelartig metaplasiert.
Die ersten drei Patientengruppen wurden auf ihre Prognose untersucht, da sie zahlenmäßig stark genug waren.

Abbildung 34 : Insgesamt unterschieden sich die drei Patientengruppen sehr wenig in ihren Überlebenskurven. Die schlechteste Überlebenskurve hatten die Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom, während die Überlebenskurven der beiden ersten Patientengruppen (mit Adenocarcinom und Mischtypcarcinom) ineinander laufen.
Aus diesem Grunde sich die gefundenen einfach signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen auch vorsichtig zu werten.

(No. of Pats. = 112

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Adenocarcinom	57	48	53,99	0,89
Mischtypcarcinom	25	22	26,13	0,84
Undifferenziertes Ca.	30	30	19,88	1,51

Overall CHI - Square = 6,57 on 2 D.F. P = 0,0374
CHI - Square for Trend = 3,96 on 1 D.F. P = 0,0466)

Patientengruppe mit einem Adenocarcinom der Gallenblase :

1 - Jahres Überlebensrate = 27,7 % (± 12,6%)

5 - Jahres Überlebensrate = 11,5 % (± 9,5%)

Mittlere Überlebenszeit = 99 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
9 Patienten von 57 Patienten

Patientengruppe mit einem Mischtypcarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 16 % (± 15%)

5 - Jahres Überlebensrate = 12 % (± 13%)

Mittlere Überlebenszeit = 132 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
4 Patienten von 25 Patienten

Patientengruppe mit einem undifferenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 10 % (± 11%)

5 - Jahres Überlebensrate = 3 % (± 7%)

Mittlere Überlebenszeit = 49 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
14 Patienten von 30 Patienten

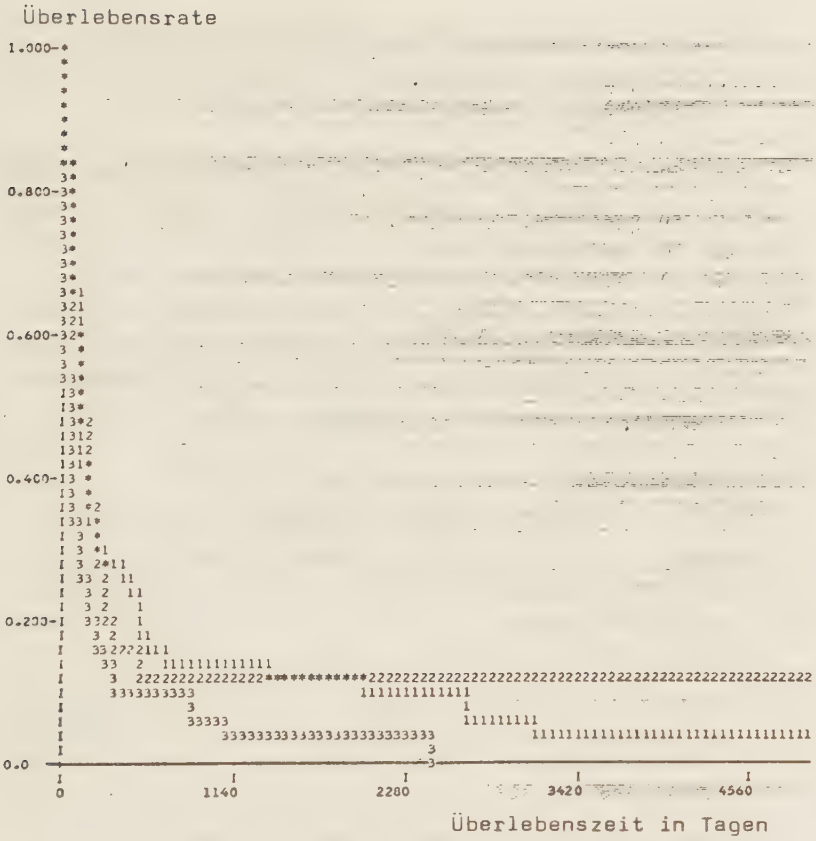


Abbildung 34 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms.
Kurve 1 : Patienten mit einem Adenocarcinom (n=57)
Kurve 2 : Patienten mit einem Mischtypcarcinom (n=25)
Kurve 3 : Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom (n=30)

6.5. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms :

Abbildung 35 : Die drei Differenzierungsgrade des Gallenblasencarcinoms (gut ausdifferenziert, mäßig differenziert und gering differenziert bzw. entdifferenziert) unterscheiden sich signifikant in ihrer Prognose. Die relativ beste Prognose hatten Patienten mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom, während Patienten mit einem schlecht differenzierten bzw. entdifferenzierten Carcinom die schlechteste Prognose hatten.

(No. of Pats. = 112

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Gut ausdifferenziert	45	37	46,79	0,79
Mäßig differenziert	20	18	19,96	0,90
Gering differenziert	47	45	33,24	1,35

Overall CHI - Square = 6,53 on 2 D.F. P = 0,0382
CHI - Square for Trend = 5,79 on 1 D.F. P = 0,0162)

Patientengruppe mit einem gut ausdifferenzierten Gallenblasencarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 32,2 % (± 14,8%)

5 - Jahres Überlebensrate = 14,6 % (± 11,8%)

Mittlere Überlebenszeit = 152 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
7 Patienten von 45 Patienten

Patientengruppe mit einem mäßig differenzierten Gallenblasencarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 15 % (± 16%)

5 - Jahres Überlebensrate = 10 % (± 13%)

Mittlere Überlebenszeit = 132 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
4 Patienten von 20 Patienten

Patientengruppe mit einem gering differenzierten oder entdifferenzierten Gallenblasencarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 11 % (± 9%)

5 - Jahres Überlebensrate = 4 % (± 6%)

Mittlere Überlebenszeit = 63 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
17 Patienten von 47 Patienten

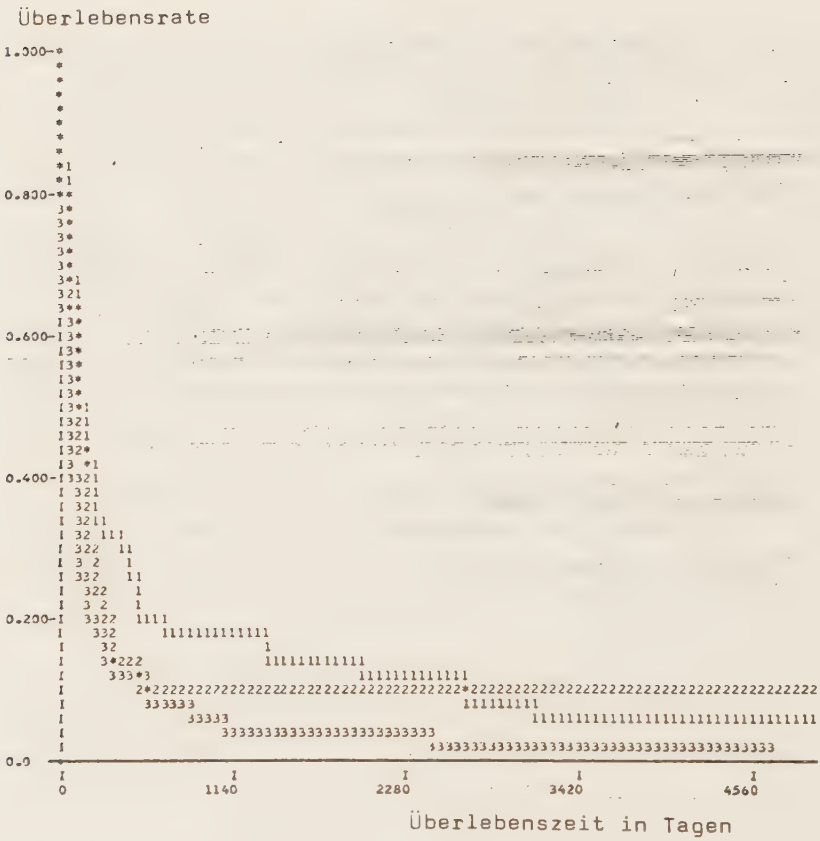


Abbildung 35 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem gut differenzierten Carcinom (n = 45)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 20)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder undifferenzierten Carcinom (n = 47)

6.6. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium des Carcinoms bei Erstoperation :

In den klinischen Stadien 1 und 2 ist das Carcinom auf die Gallenblase beschränkt, im Stadium 3 finden sich lokale Metastasen und ein Wachstum in die nähere Umgebung,und im klinischen Stadium 4 finden sich Fernmetastasen.

Im klinischen Stadium 1 wurden nur 4 Patienten operiert. Diese Patientengruppe ist zu klein, um Vergleiche mit den Patientengruppen der anderen klinischen Stadien zuzulassen.
Im 2. und 3. klinischen Stadium wurden jeweils 17 Patienten operiert. Auch diese Patientengruppen sind relativ klein, lassen aber einen Vergleich der Überlebenskurven mit dem Logrank-Test zu.
Die überwiegende Anzahl der Patienten (73 Patienten) wurden im klinischen Stadium 4 laparotomiert.

Abbildung 36 : Die prognostisch günstigste Überlebenskurve haben die Patienten mit einem Carcinom im klinischen Stadium 2, während die meisten Patienten im klinischen Stadium 4 innerhalb kurzer Zeit gestorben sind.
Die Überlebenskurve der Patienten im klinischen Stadium 1 ist nicht zu verwerten, denn das 95 % - Vertrauensintervall beträgt ± 50 % .
Die Patientengruppen mit den klinischen Stadien 2 , 3 und 4 zeigen die erwarteten abgestuften Überlebenskurven.

Bei einer Gesamtzahl von 122 Patienten mit einem Gallenblasencarcinom ist es nicht sinnvoll, weitere Untergruppen zu bilden, um z.B. die Abhängigkeit der Radikalität vom klinischen Stadium nachzuweisen. Eine weitere Differenzierung muß größeren Fallzahlen vorbehalten bleiben.

(No. of Pats. = 111

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Klinisches Stadium 1	4	4	5,52	0,72
Klinisches Stadium 2	17	11	30,29	0,36
Klinisches Stadium 3	17	15	20,63	0,73
Klinisches Stadium 4	73	72	45,55	1,58

Overall CHI - Square = 34,77 on 3 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 27,67 on 1 D.F. P = 0,0000)

Patientengruppe im klinischen Stadium 1 und 2 :

1 - Jahres Überlebensrate = 58,2 % (± 22,6%)

5 - Jahres Überlebensrate = 31,7 % (± 21,4%)

Mittlere Überlebenszeit = 1,36 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
1 Patient von 21 Patienten

Patientengruppe im klinischen Stadium 3 :

1 - Jahres Überlebensrate = 30,6 % (± 21,8%)

5 - Jahres Überlebensrate = 7,6 % (± 14,5%)

Mittlere Überlebenszeit = 264 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
3 Patienten von 17 Patienten

Patientengruppe im klinischen Stadium 4 :

1 - Jahres Überlebensrate = 4,1 % (± 4,6%)

5 - Jahres Überlebensrate = 1,4 % (± 2,7%)

Mittlere Überlebenszeit = 63 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
25 Patienten von 73 Patienten

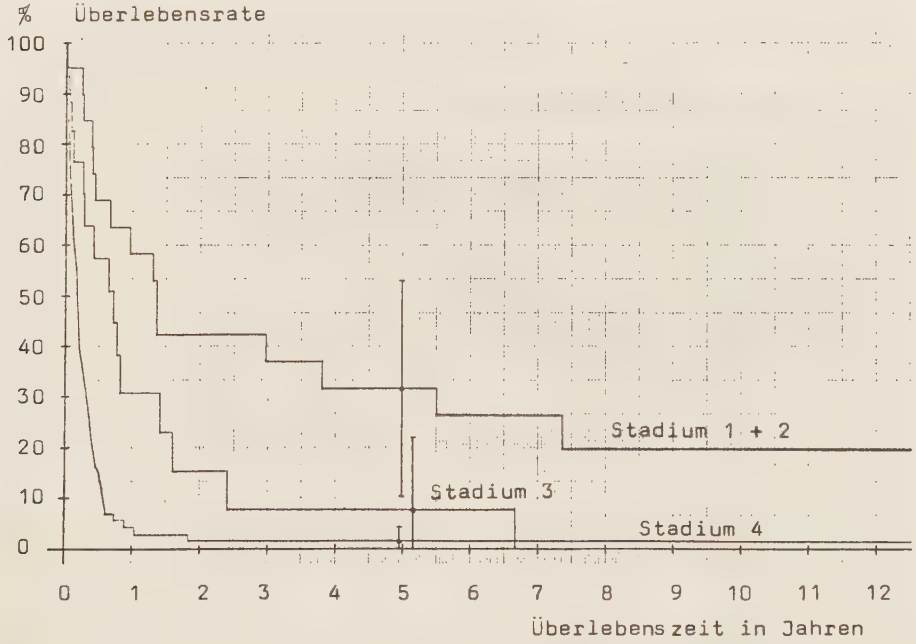


Abbildung 36 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium.

Klinisches Stadium 1 (n = 4)
Klinisches Stadium 2 (n = 17)
Klinisches Stadium 3 (n = 17)
Klinisches Stadium 4 (n = 73)

7. DIE ÜBERLEBENSKURVE DER PATIENTEN MIT EINEM CARCINOM DER GALLENGÄNGE :

Das Carcinom der extrahepatischen Gallengänge hat eine sehr schlechte Prognose.
So konnte nur bei zwei Patienten eine Operation nach Whipple, die partielle Duodenopankreatektomie, durchgeführt werden und nur bei zwei Patienten war das Carcinom so lokal begrenzt, daß eine loklale Tumorexstirpation als radikal bezeichnet werden konnte.
Es wurde nur eine Überlebenskurve aller Patienten (n=57) gezeichnet, die ganz wesentlich bestimmt wird von den palliativ operierten Patienten.
Die Gruppe der radikal operierten Patienten (n=4) ist für Vergleiche zu klein.

Abbildung 37 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Carcinom der extrahepatischen Gallengänge zeigt die schlechte Prognose dieses Carcinoms.

1 - Jahres Überlebensrate = 8 % (± 23%)

5 - Jahres Überlebensrate = 4 % (± 23%)

Mittlere Überlebenszeit = 3 Wochen

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
31 Patienten von 57 Patienten

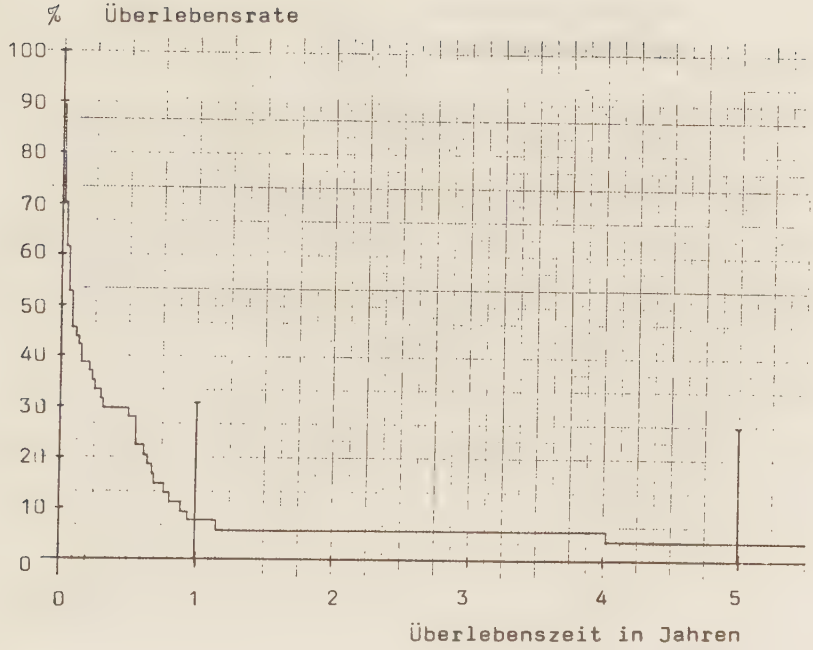


Abbildung 37 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Carcinom der Gallengänge . (n = 57)

8. DIE ÜBERLEBENSDATEN DER PATIENTEN MIT EINEM PANKREASCARCINOM :

130 Patienten mit einem Pankreascarcinom wurden auf ihre Überlebenszeit nach der Erstoperation am Carcinom untersucht.
Bis auf drei Patienten waren Ende 1980 schon alle Patienten gestorben. 1 Patient ist 1978 , ein Jahr nach seiner Operation, der Erfassung verlorengegangen (mit Lebermetastasen). 2 Patienten lebten Ende 1980 noch, 3,5 bzw. 4,2 Jahre nach der Erstoperation.
Dies zeigt schon die sehr schlechte Prognose des Pankreascarcinoms.
Diese beiden Ende 1980 noch lebenden Patienten haben auch die längsten Überlebenszeiten. Längere Überlebenszeiten kamen nicht vor.

8.1. Die " Overall " - Überlebenskurve aller Patienten mit einem Pankreascarcinom :

Abbildung 38 : Die Hälfte der Patienten starb innerhalb der ersten zwei Monate nach Erstoperation. Angesichts der Tatsache, daß nur ganz wenige Patienten (10 Pat.) als lokal radikal operiert bezeichnet wurden, ist dies nicht weiter verwunderlich.
Die beiden Patienten mit den längsten Überlebenszeiten wurden radikal operiert im klinischen Stadium 1 bzw. 2 (TNM : 1 - 0 - 0 und 3 - 0 - 0) durch eine radikale partielle Duodenopankreatektomie (Whipple'sche Operation).

1 - Jahres Überlebensrate = 13,7 % (± 6,0 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 4,8 % (± 4,8 %)
Mittlere Überlebenszeit = 64 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
39 Patienten von 130 Patienten

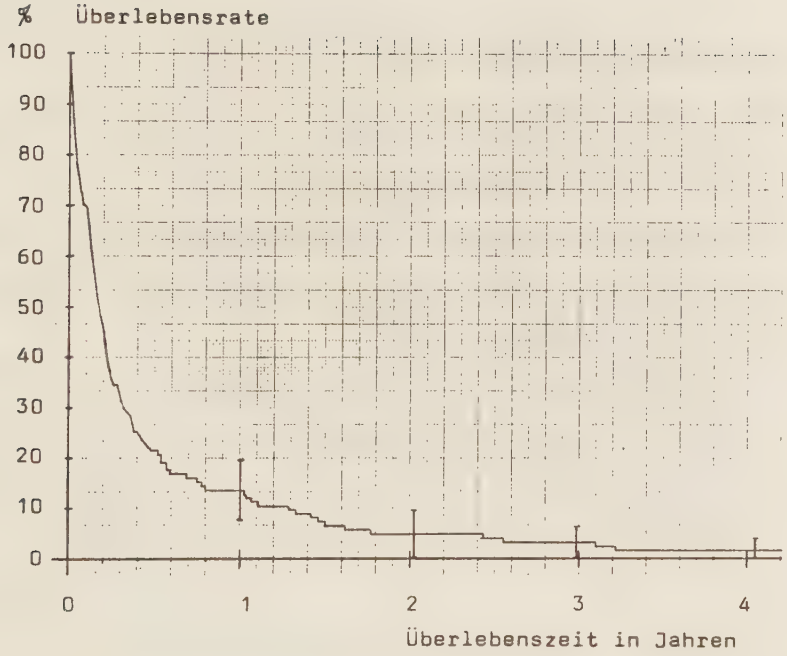


Abbildung 38 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Pankreascarcinom (n = 130). Die Anzahl der Patienten, die lebend und unter Beobachtung waren, waren bei Eintritt in die Studie (Erstoperation) und danach jährlich : 130, 17, 6, 4, 1 .

8.2. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom Operationsjahr :

Der Erfassungszeitraum wurde in vier 5 - Jahres - Zeitabschnitte eingeteilt.

Abbildung 39 : Da fast alle Patienten in den etwa gleichstarken Gruppen gestorben sind, läßt sich mit dem Logrank-Test eine Aussage über Unterschiede in den vier Überlebenskurven machen.
Die Überlebenskurven der vier Patientengruppen verlaufen weitgehend identisch. In der Überlebenszeit länger als 500 Tage verläuft die Überlebenskurve der zuletzt operierten Patientengruppe (1973 - 1977) gering prognostisch günstiger als die drei anderen Überlebenskurven. Aber auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.
Insgesamt ist kein Unterschied in den Überlebenskurven nach den vier Zeitabschnitten nachzuweisen.

(No. of Pats. = 130

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
1958 - 1962	35	35	37,83	0,93
1963 - 1967	36	36	30,59	1,18
1968 - 1972	26	26	26,42	0,98
1973 - 1977	33	30	32,16	0,93

Overall CHI - Square = 1,34 on 3 D.F. P = 0,7190
CHI - Square for Trend = 0,01 on 1 D.F. P = 0,9137)

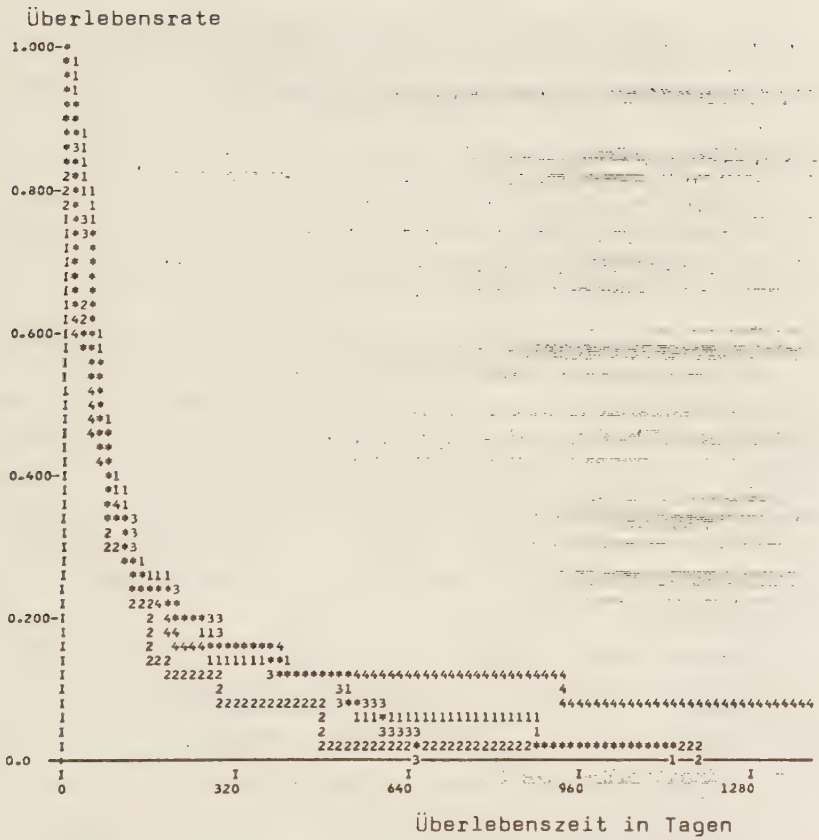


Abbildung 39 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

Kurve 1 : 1958 bis 1962 operierte Patientengruppe (n=35)

Kurve 2 : 1963 bis 1967 operierte Patientengruppe (n=36)

Kurve 3 : 1968 bis 1972 operierte Patientengruppe (n=26)

Kurve 4 : 1973 bis 1977 operierte Patientengruppe (n=33)

8.3. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation :

Von den 130 Patienten wurden nur 1o Patienten intraoperativ und histologisch radikal operiert bezeichnet. Bei weiteren 6 Patienten wurde der Tumor palliativ entfernt. Bei 114 Patienten wurde nur laparotomiert.

Abbildung 40 : Sie zeigt die signifikant bessere Prognose der radikal operierten Patientengruppe gegenüber den palliativ oder symptomatisch operierten Patientengruppen. Der Logrank-Test ergab einen signifikanten Unterschied in den drei Überlebenskurven, obwohl die radikal operierte Patientengruppe mit 10 Patienten zahlenmäßig so gering war.
Gerade deswegen ist diese Signifikanz vorsichtig zu bewerten.

(No. of Pats. = 130

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Radikal operiert	10	8	21,33	0,38
Palliativ op.	6	6	5,42	1,11
Symptomatisch op.	114	113	100,25	1,13

Overall CHI - Square = 11,53 on 2 D.F. P = 0,0031
CHI - Square for Trend = 10,28 on 1 D.F. P = 0,0013)

Radikal operierte Patientengruppe mit einem Pankreascarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 60 % (± 31%)

2 - Jahres Überlebensrate = 30 % (± 39%)

Mittlere Überlebenszeit = 518 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Erstoperation starben :
3 Patienten von 10 Patienten

Palliativ operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 17 % (± 30%)

2 - Jahres Überlebensrate = 0 %

Mittlere Überlebenszeit = 66 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
2 Patienten von 6 Patienten

Symptomatisch operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 8,8 % (± 5,3%)

2 - Jahres Überlebensrate = 2,9 % (± 3,3%)

Mittlere Überlebenszeit = 59 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
35 Patienten von 114 Patienten

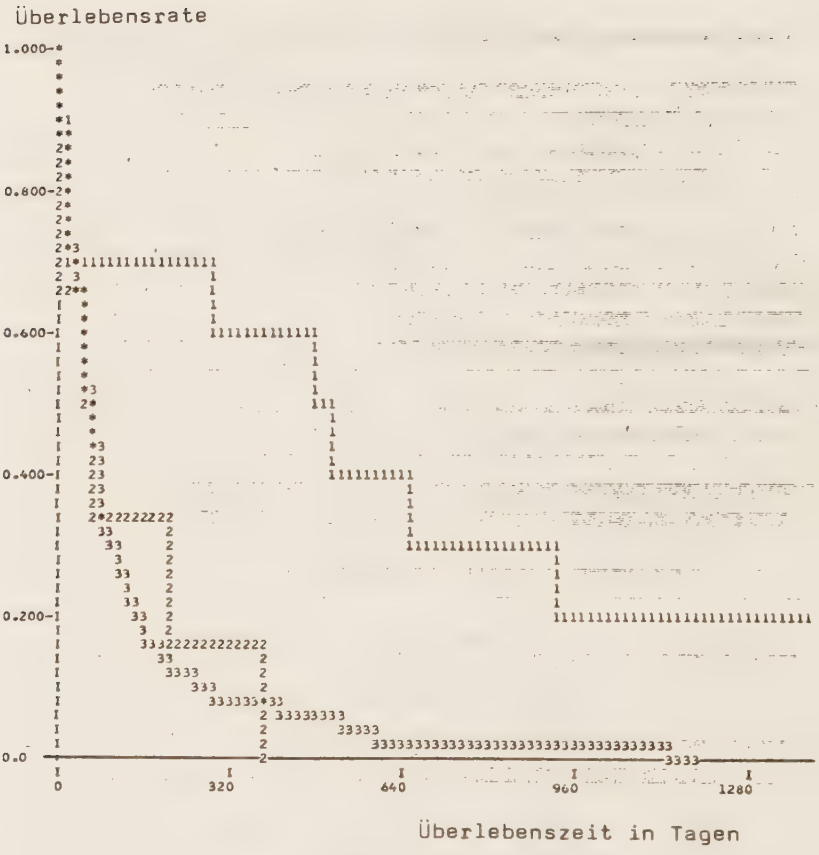


Abbildung 40 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation.

Kurve 1 : Radikal operierte Patientengruppe (n=10)

Kurve 2 : Palliativ operierte Patientengruppe (n=6)

Kurve 3 : Symptomatisch operierte Patientengruppe (n=114)

8.4. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit von dem histologischen Typ des Carcinoms :

Beim Pankreascarcinom war es schwieriger als bei den anderen Tumoren des Magen-Darm-Traktes, eine histologische Typisierung zu erhalten. Dennoch wurde die in dieser Arbeit gebrauchte histologische Typisierung der Tumoren des Magen-Darm-Traktes auch für das Pankreascarcinom übernommen.
Von den 93 histologisch typisierten Carcinomen wurden 54 Carcinome als Adenocarcinome und 22 als undifferenzierte Carcinome klassifiziert. 17 Carcinome konnten weder der einen noch der anderen Typisierung eindeutig zugeordnet werden (Mischtypcarcinom).

Abbildung 41 : Die Überlebenskurven dieser drei Patientengruppen verlaufen weitgehend ineinander.
Signifikante Unterschiede in der Prognose der drei verschiedenen Typen bestanden nicht.

(No. of Pats. = 93

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Adenocarcinom	54	52	50,08	1,04
Mischtypcarcinom	17	16	21,27	0,75
Undifferenziertes Ca.	22	22	18,65	1,18

Overall CHI - Square = 2,04 on 2 D.F. P = 0,3601
CHI - Square for Trend = 0,02 on 1 D.F. P = 0,9019)

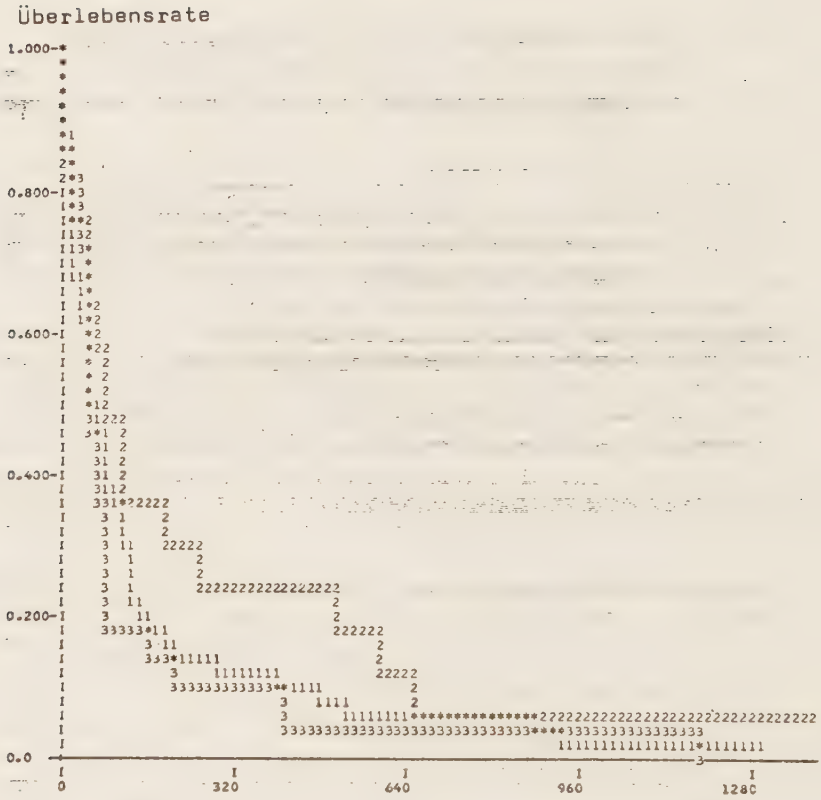


Abbildung 41 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem Adenocarcinom (n=54)

Kurve 2 : Patienten mit einem Mischtypcarcinom (n=17)

Kurve 3 : Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom (n=22)

8.5. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms :

Abbildung 42 : Die Überlebenskurven der drei Patientengruppen, aufgeteilt nach den drei Differenzierungsgraden des Pankreascarcinoms, zeigten keine Unterschiede in der Prognose.
Wie der histologische Typ des Carcinoms ist der Differenzierungsgrad des Pankreascarcinoms kein prognostischer Faktor.

(No. of Pats. = 94

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Gut ausdifferenziert	45	44	41,65	1,06
Mäßig differenziert	16	14	17,81	0,79
Gering differenziert	33	33	31,54	1,05

Overall CHI - Square = 1,07 on 2 D.F. P = 0,5856
CHI - Square for Trend = 0,00 on 1 D.F. P = 1)

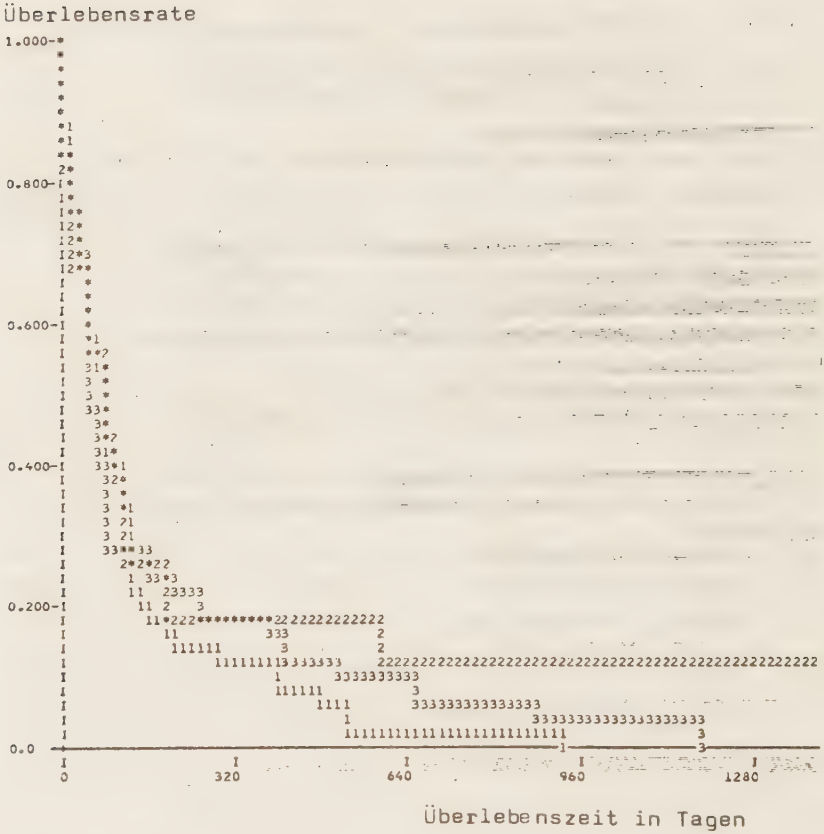


Abbildung 42 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom (n = 45)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 16)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder undifferenzierten Carcinom (n = 33)

8.6. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium :

Bei den meisten Patienten hatte der Primärtumor zum Zeitpunkt der Operation die Organgrenzen schon überschritten und infiltrierte wesentlich in die Umgebung und Nachbarorgane.

Abbildung 43 : Nur 2 Patienten wurden im klinischen Stadium 1 , 8 Patienten im klinischen Stadium 2 operiert. Um vergleichbare Überlebenskurven zu erhalten, wurden in Abbildung 43 die beiden Patientengruppen der klinischen Stadien 1 und 2 zusammengelegt.
Die drei Überlebenskurven unterscheiden sich signifikant in ihrem Verlauf.
In ihrer Prognose sind sie deutlich voneinander abgestuft.

(No. of Pats. = 115

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Klinisches Stadium 1	2	1	4,02	0,25
Klinisches Stadium 2	8	7	15,50	0,45
Klinisches Stadium 3	29	29	33,15	0,87
Klinisches Stadium 4	76	75	59,32	1,26

Overall CHI - Square = 14,13 on 3 D.F. P = 0,0027
CHI - Square for Trend = 13,58 on 1 D.F. P = 0,0002)

Patientengruppe im klinischen Stadium 1 und 2 :

1 - Jahres Überlebensrate = 50 % (± 30 %)

2 - Jahres Überlebensrate = 30 % (± 26 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,4 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
3 Patienten von 10 Patienten

Patientengruppe im klinischen Stadium 3 :

1 - Jahres Überlebensrate = 21 % (± 15 %)

2 - Jahres Überlebensrate = 10 % (± 11 %)

Mittlere Überlebenszeit = 72 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
8 Patienten von 29 Patienten

Patientengruppe im klinischen Stadium 4 :

1 - Jahres Überlebensrate = 6,6 % (± 5,7 %)

2 - Jahres Überlebensrate = 0 %

Mittlere Überlebenszeit = 58 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
22 Patienten von 76 Patienten

Um eventuelle Abhängigkeiten der prognostischen Faktoren untereinander nachweisen oder ausschießen zu können, hätte man weitere Untergruppen bilden müssen.
Da aber das Patientengut der an einem Pankreascarcinom Erkrankten dazu nicht groß genug war, mußte man sich mit der Darstellung der grundlegenden prognostischen Faktoren begnügen.

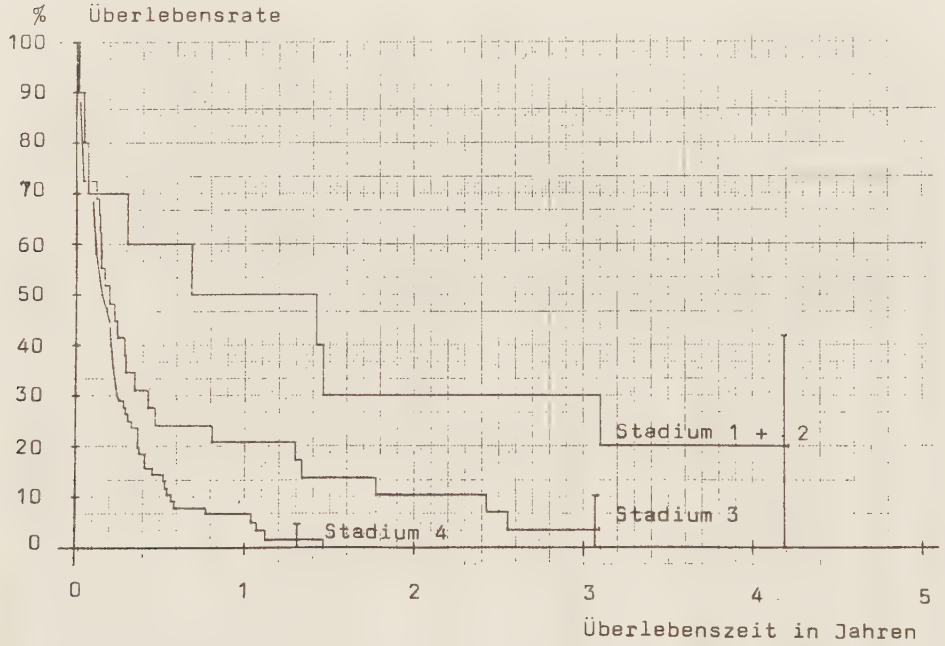


Abbildung 43 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Pankreascarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium.

Klinisches Stadium 1 (n= 2)
Klinisches Stadium 2 (n= 8)
Klinisches Stadium 3 (n=29)
Klinisches Stadium 4 (n=76)

9. DIE ÜBERLEBENSDATEN DER PATIENTEN MIT EINEM COLONKREBS UND EINEM SIGMAKREBS :

570 Patienten mit einem Colonkrebs (einschleißlich Sigmabereich) wurden auf ihre Überlebenszeit nach der Erstoperation am Tumor untersucht.
Histologisch fand man fast ausschließlich ein Carcinom, meist ein Adenocarcinom. Lediglich 4 Patienten mit einem Sarkom und 1 Patient mit einem Carcinoid wurden operiert. Deshalb beziehen sich die weiteren Angaben (mit Ausnahme der Untersuchung des Einflusses des Operationsjahres) auf das Coloncarcinom.
Da 400 Patienten (70 %) als gestorben ermittelt werden konnten, ergeben die Untersuchungen mit den Logrank-Test genaue Angaben.

9.1. Die " Overall " - Überlebenskurve aller Patienten mit einem Colonkrebs :

9.1.1. Linearer Maßstab :
Abbildung 44 : Die beste Prognose aller im Magen - Darm - Trakt vorkommenden und in dieser Arbeit untersuchten Krebse hatte der Colonkrebs. So lebten 5 Jahre nach der ersten Operation am Colonkrebs noch 35,6 % aller Patienten.

Die Überlebensraten der Patienten mit einem Colonkrebs :

1 - Jahres Überlebensrate = 62,1 % (± 4,1 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 35,6 % (± 4,2 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 25,3 % (± 4,3 %)

Mittlere Überlebenszeit = 2 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
70 Patienten von 570 Patienten

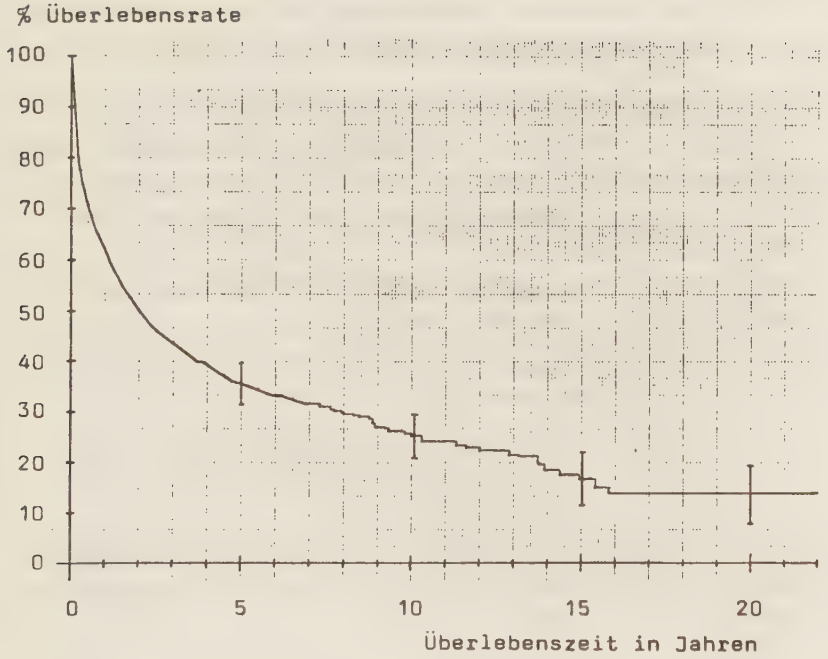


Abbildung 44 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Colonkrebs (n = 570).
Die Anzahl der Patienten, die lebend und unter Beobachtung waren, waren bei Eintritt in die Studie (Erstoperation) und danach jährlich : 570, 349, 272, 224, 184, 155, 132, 109, 87, 68, 50, 39, 32, 25, 20, 16, 9, 6, 6, 5, 3 .

9.1.2. Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Colonkrebs in einem halblogarithmischen Maßstab :

Abbildung 45 : In einem halblogarithmischen Maßstab zeigt die beobachtete Überlebenskurve der Colonkrebspatienten eine Änderung der Mortalitätsrate im vierten Jahr nach Operation.
Nach Humphrey et al (42) lassen sich daraus graphisch zwei Subpopulationen bestimmen.

1. Low Risk Group mit 50 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 6,5 %
2. High Risk Group mit 50 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 65 %

Da die Gesamtpopulation noch sehr heterogen ist, lassen sich noch keine Aussagen über die Gründe der Änderung der Mortalitätsrate machen.

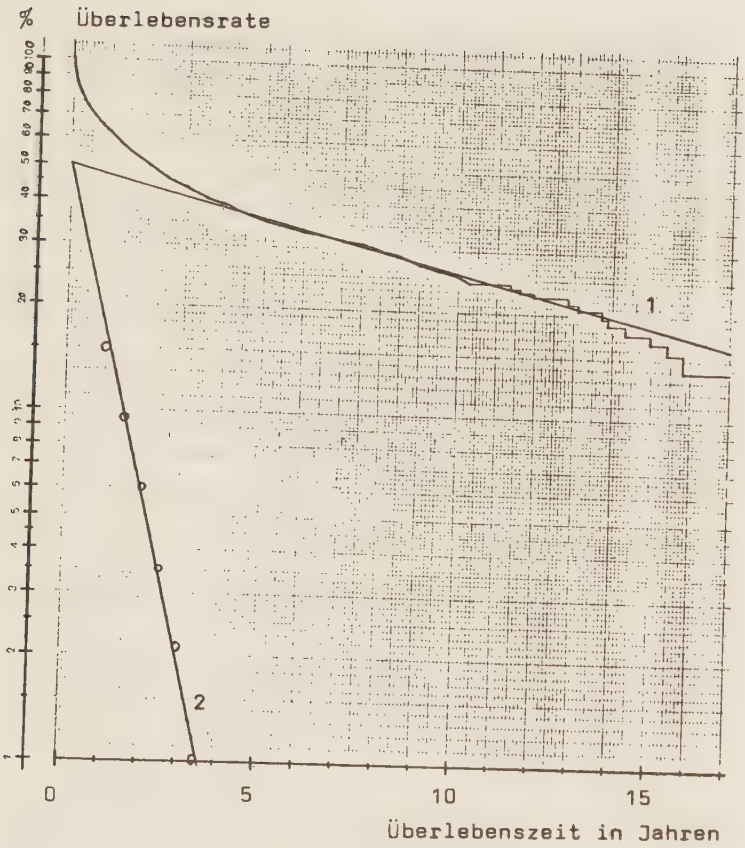


Abbildung 45 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Colonkrebs in einem halblogarithmischen Maßstab .

1 : Low - Risk - Group : 50 % Anteil,
jährliche Mortalität 6,5 %

2 : High- Risk - Group : 50 % Anteil,
jährliche Mortalität 65 %

9.2. Die Überlebenskurven aller Patienten mit einem Colonkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr :

Abbildung 46 : Der Erfassungszeitraum wurde wieder in vier gleich große Zeitabschnitte eingeteilt. Die Abbildung 46 zeigt die Überlebenskurven der vier Patientengruppen. Die Patienten, die von 1973 bis 1977 operiert wurden, haben danach eine leicht bessere Prognose als die anderen drei Patientengruppen, deren Überlebenskurven sich nicht voneinander unterscheiden.
Insgesamt ist diese Veränderung aber nicht signifikant, auch unterscheiden sich die zuerst operierte Patientengruppe (1958 bis 1962) nicht signifikant von der zuletzt operierten Patientengruppe (1973 bis 1977).

(No. of Pats. = 570

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
1958 - 1962	145	114	110,43	1,03
1963 - 1967	186	145	135,44	1,07
1968 - 1972	120	81	80,26	1,01
1973 - 1977	119	60	73,86	0,81

Overall CHI - Square = 3,53 on 3 D.F. P = 0,3167
CHI - Square for Trend = 2,12 on 1 D.F. P = 0,1456)

Die Überlebensraten der 1958 bis 1962 operierten Patienten

1 - Jahres Überlebensrate = 58,3 % (± 8,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 36,1 % (± 8,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,92 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
22 Patienten von 145 Patienten

Die Überlebensraten der von 1963 bis 1967 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 61,1 % (± 7,2 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 30,3 % (± 6,8 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,85 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
19 Patienten von 186 Patienten

Die Überlebensraten der von 1968 bis 1972 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 59,2 % (± 9,0 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 38,5 % (± 9,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,80 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
19 Patienten von 120 Patienten

Die Überlebensraten der von 1973 bis 1977 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 71,1 % (± 8,4 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 41,1 % (±11,5 %)

Mittlere Überlebenszeit = 2,72 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
10 Patienten von 119 Patienten

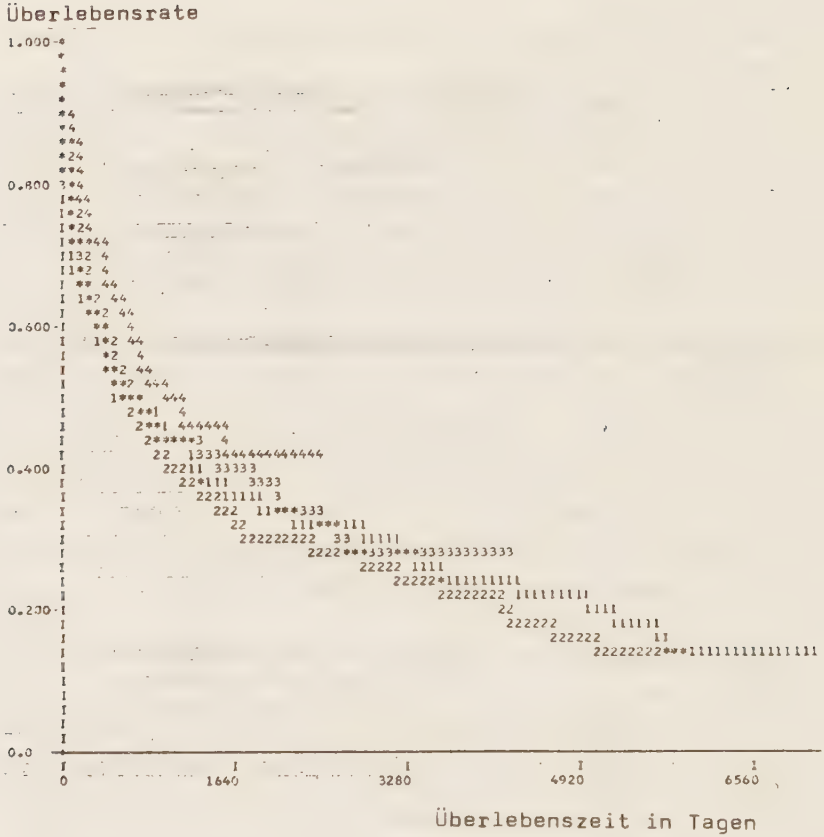


Abbildung 46 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Colonkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

Kurve 1 : 1958 bis 1962 operierte Patientengruppe (n=145)

Kurve 2 : 1963 bis 1967 operierte Patientengruppe (n=186)

Kurve 3 : 1968 bis 1972 operierte Patientengruppe (n=120)

Kurve 4 : 1973 bis 1977 operierte Patientengruppe (n=119)

9.3. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Colonkrebs in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation :

Abbildung 47 : Hochsignifikant verbessert wird die Prognose des Patienten durch radikale Exstirpation des Colonkrebses. Palliativ und symptomatisch operierte Patienten haben hingegen eine sehr schlechte Prognose. Wesentlich bestimmt wird die Radikalität vom klinischen Stadium zum Zeitpunkt der Operation. In der Regel konnten die ersten 3 klinischen Stadien radikal operiert werden.

(No. of Pats. = 570

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Radikal operiert	343	186	315,43	0,59
Palliativ op.	113	102	58,88	1,73
Symptomatisch op.	114	112	25,67	4,36

Overall CHI - Square = 412,90 on 2 D.F. P = 0,0
CHI - Square for Trend = 389,78 on 1 D.F. P = 0,0)

Radikal operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 85,9 % (± 3,8 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 54,8 % (± 5,6 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 38,7 % (± 6,5 %)

Mittlere Überlebenszeit = 6,56 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
19 Patienten von 343 Patienten

Palliativ operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 45,1 % (± 9,4 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 12,3 % (± 6,4 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 8,9 % (± 6,4 %)

Mittlere Überlebenszeit = 308 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
11 Patienten von 113 Patienten

Symptomatisch operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 7,1 % (± 4,8 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 1,2 % (± 2,3 %)

Mittlere Überlebenszeit = 45 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
40 Patienten von 114 Patienten

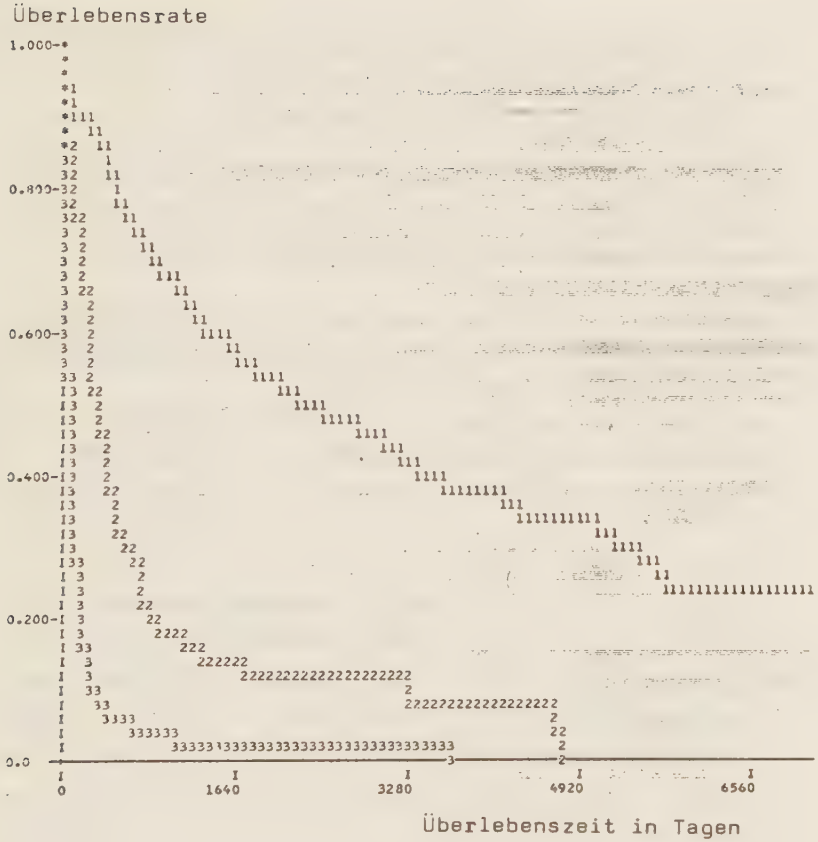


Abbildung 47 : Die beobachteten Überlebenskurven der Pat-ienten mit einem Colonkrebs in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation.

Kurve 1 : Radikal operierte Patientengruppe (n=343)

Kurve 2 : Palliativ operierte Patientengruppe (n=113)

Kurve 3 : Symptomatisch operierte Patientengruppe (n=113)

9.4. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Coloncarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms :

Ganz eindeutig dominierte beim histologischen Typ das Adenocarcinom. Andere histologische Formen des Coloncarcinoms spielten nur eine untergeordnete Rolle.

Abbildung 48 : In ihren Überlebenskurven miteinander verglichen wurden das Adenocarcinom, das Mischtypcarcinom und das undifferenzierte Carcinom.
Trotz der geringen Anzahl an Patienten zeigen das Mischtypcarcinom und das undifferenzierte Carcinom eine signifikant schlechtere Prognose als das Adenocarcinom.

(No. of Pats. = 499

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Adenocarcinom	452	300	317,52	0,94
Mischtypcarcinom	20	19	6,18	3,07
Undifferenziertes Ca.	27	20	15,29	1,31

Overall CHI - Square = 29,25 on 2 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 7,51 on 1 D.F. P = 0,0061)

Patientengruppe mit einem Adenocarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 69,7 % (± 4,3 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 39,7 % (± 4,8 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 28,3 % (± 5,1 %)

Mittlere Überlebenszeit = 2,93 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
42 Patienten von 452 Patienten

Patientengruppe mit einem Mischtypcarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 30 % (± 21 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 10 % (± 10 %)

Mittlere Überlebenszeit = 127 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
7 Patienten von 20 Patienten

Patientengruppe mit einem undifferenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 41 % (± 19 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 30 % (± 18 %)

Mittlere Überlebenszeit = 153 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
3 Patienten von 27 Patienten

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit einem Mischtypcarcinom oder einem undifferenzierten Carcinom waren große Schwankungen (große 95% - Vertrauensintervalle) in den Überlebenskurven und -raten möglich.

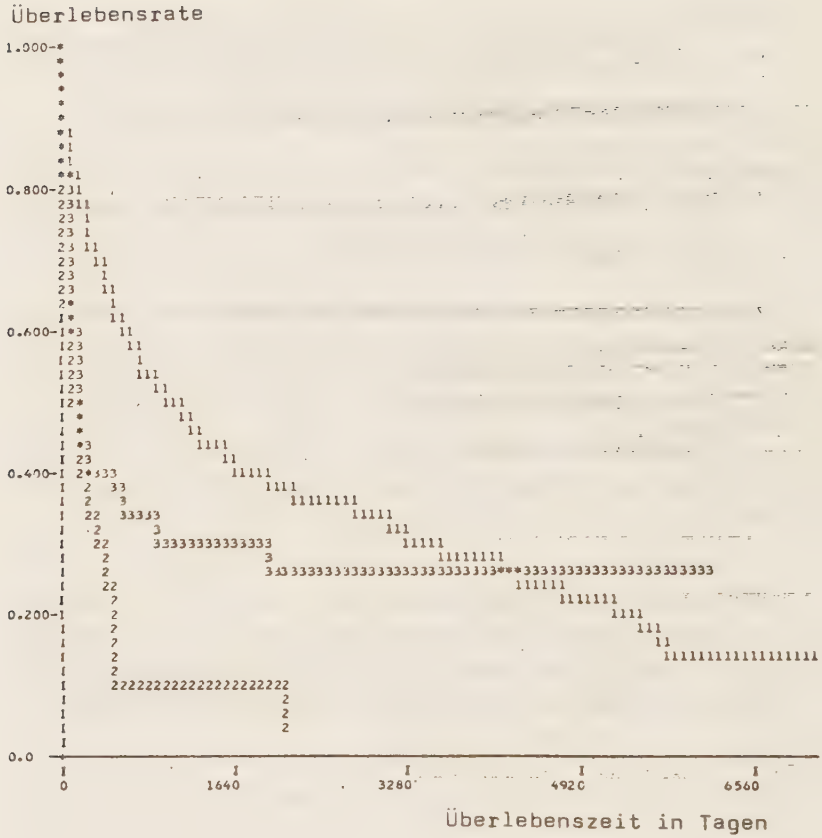


Abbildung 48 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Coloncarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem Adenocarcinom (n=452)

Kurve 2 : Patienten mit einem Mischtypcarcinom (n=20)

Kurve 3 : Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom (n=27)

9.5. Die Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Colons :

9.5.1. Linearer Maßstab :
Diese Patientengruppe stellt eine homogenere Gruppe dar als die Vorgenannten. Die Darstellung wurde häufig in verschiedenen Arbeiten verwendet, um besonders Langzeitveränderungen aufzeigen zu können (42 , 94) .

Abbildung 49 : Sie zeigt die gute Prognose dieser Patientengruppe.

1 - Jahres Überlebensrate = 87,5 % (± 3,8 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 54,5 % (± 6,0 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 38,8 % (± 6,9 %)

Mittlere Überlebenszeit = 6,64 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
14 Patienten von 306 Patienten

9.5.2. Die Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Colons in einem halblogarithmischen Maßstab :

Besondere Aufschlüsse über die Homogenität der Patientengruppe liefert die halblogarithmische Darstellung dieser Überlebenskurve.
Bei einer homogen zusammengesetzten Patientengruppe zeigt die Überlebenskurve in halblogarithmischer Darstellung eine Gerade.

Abbildung 50 : Tatsächlich zeigt die Abbildung 50 eine Änderung der Mortalitätsrate im 5. Überlebensjahr.
Die Änderung ist allerdings diskret. Versucht man dennoch zwei Subgruppen zu konstruierenm so ergibt sich :

1. Low Risk Group mit 75 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 6 %
2. High Risk Group mit 25 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 44 %

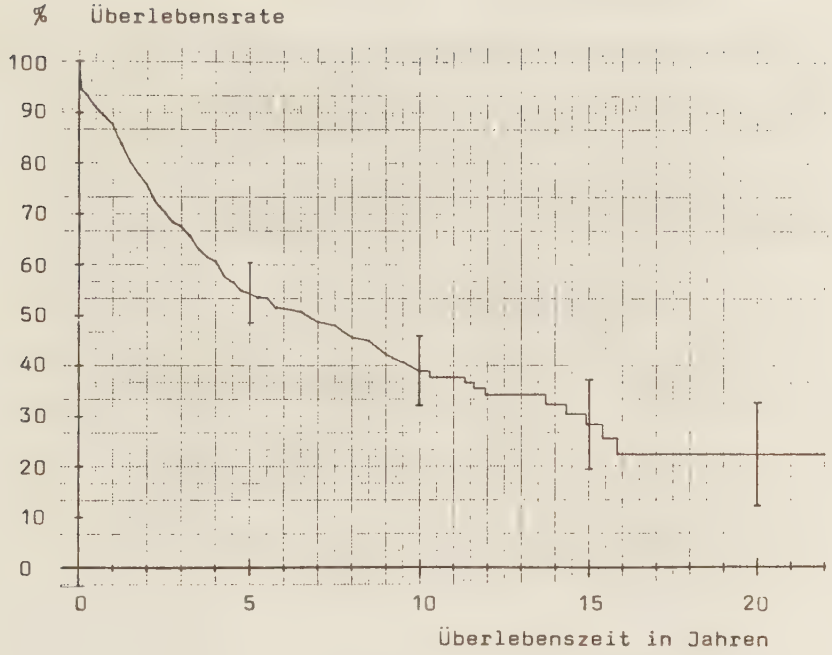


Abbildung 49 : Die beobachtete Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Colons.(n = 306)

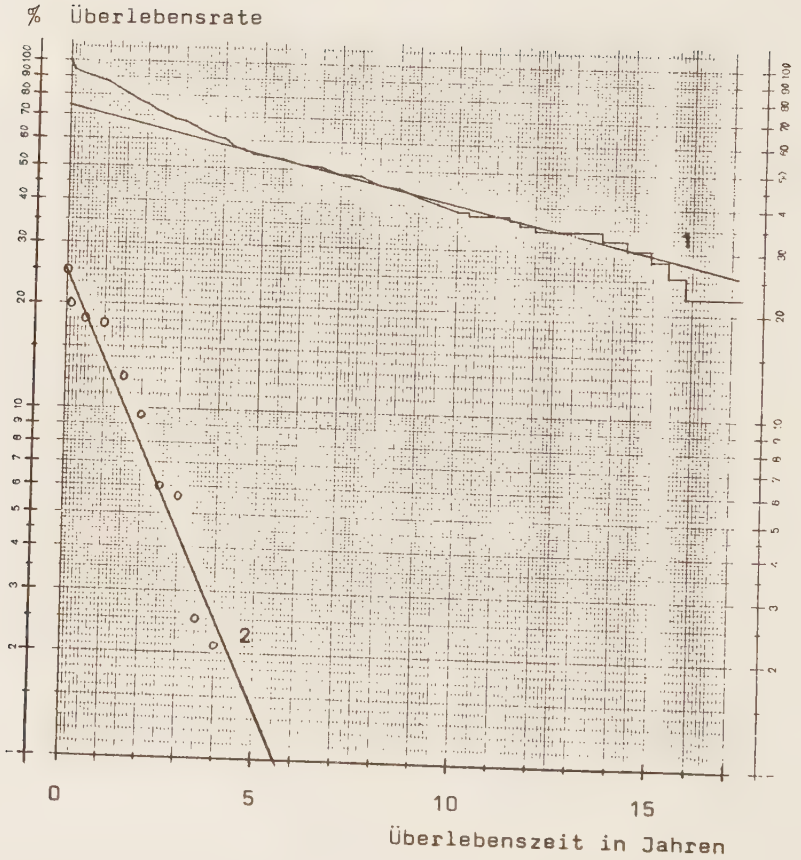


Abbildung 50 : Die beobachtete Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Colons in einem halblogarithmischen Maßstab .

1 : Low - Risk - Group : 75 % Anteil,
jährliche Mortalität 6 %

2 : High - Risk - Group: 25 % Anteil,
jährliche Mortalität 44 %

9.6. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Coloncarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms :

Die meisten Carcinome (bei 428 Patienten) waren gut ausdifferenziert. Nur bei 30 Patienten war das Carcinom mäßig differenziert und nur bei 49 Patienten war es gering oder entdifferenziert.

Abbildung 51 : Eine signifikant bessere Prognose hatten die Patienten mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom. Die Prognose der Patienten mit einem mäßig oder einem gering differenzierten Carcinom sind dagegen schlechter.

(No. of Pats. = 507

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Gut ausdiff. Ca.	428	280	306,63	0,91
Mäßig diff. Ca.	30	27	12,44	2,17
Gering diff. Ca.	49	37	24,92	1,48

Overall CHI - Square = 25,41 on 2 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 14,59 on 1 D.F. P = 0,0001)

Patientengruppe mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 71,2 % (± 4,4 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 40,9 % (± 5,0 %)

Mittlere Überlebenszeit = 3,2 Jahre

Patientengruppe mit einem mäßig differenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 41,4 % (± 18,3 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 13,8 % (± 12,8 %)

Mittlere Überlebenszeit = 302 Tage

Patientengruppe mit einem gering differenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 41,4 % (± 14,3 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 28,3 % (± 13,2 %)

Mittlere Überlebenszeit = 207 Tage

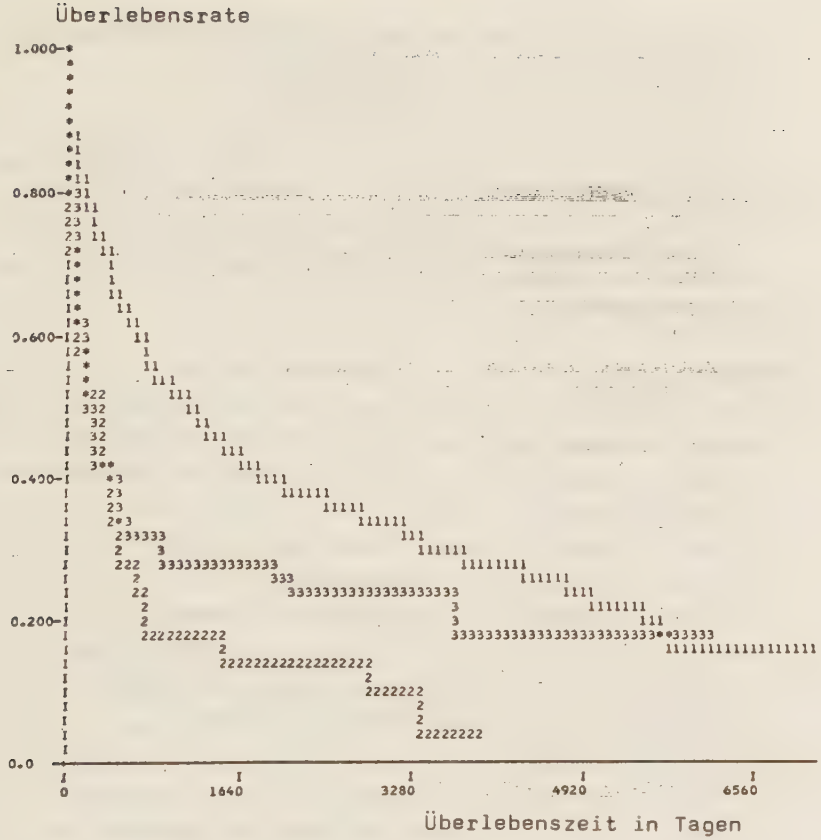


Abbildung 51 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Coloncarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem gut differenzierten Carcinom (n = 428)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 30)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder undifferenzierten Carcinom (n = 49)

9.7. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Coloncarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium des Carcinoms :

Die größenordnungsmäßig annähernd gleiche Verteilung der 546 Patienten mit einem klassifizierten Coloncarcinom auf die vier klinischen Stadien erlaubt eine genaue statistische Untersuchung auf signifikante Unterschiede der Stadien.

Abbildung 52 : Im ersten halben Jahr verlaufen die Überlebenskurven der klinischen Stadien 1 bis 3 annähernd gleich, während die Patienten im klinischen Stadium 4 schon in diesem Zeitintervall eine deutlich schlechtere Prognose haben.
Insgesamt zeigen die vier Patientengruppen deutlich voneinander abgesetzte Überlebenskurven, wobei die statistisch signifikant beste Überlebenskurve die Patienten des klinischen Stadiums 1 haben, während die statistisch signifikant schlechteste Überlebenskurve die Patienten des klinischen Stadiums 4 haben.

(No. of Pats. = 546

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Klinisches Stadium 1	88	34	80,53	0,42
Klinisches Stadium 2	214	134	181,89	0,74
Klinisches Stadium 3	100	70	73,01	0,96
Klinisches Stadium 4	144	140	42,56	3,29

Overall CHI - Square = 288,59 on 3 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 196,15 on 1 D.F. P = 0,0)

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 1 :

1 - Jahres Überlebensrate = 89,8 % (± 6,5 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 65,8 % (±10,9 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 54,5 % (±13,1 %)
Mittlere Überlebenszeit = 13,9 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
5 Patienten von 88 Patienten

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 2 :

1 - Jahres Überlebensrate = 79,4 % (± 5,5 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 49,8 % (± 7,0 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 33,9 % (± 7,7 %)
Mittlere Überlebenszeit = 4,8 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
21 Patienten von 214 Patienten

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 3 :

1 - Jahres Überlebensrate = 74,8 % (± 8,7 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 34,8 % (±10,2 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 22,4 % (± 9,7 %)
Mittlere Überlebenszeit = 2,8 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
6 Patienten von 100 Patienten

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 4 :

1 - Jahres Überlebensrate = 16,8 % (± 6,3 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 1,7 % (± 2,3 %)
Mittlere Überlebenszeit = 120 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
27 Patienten von 144 Patienten

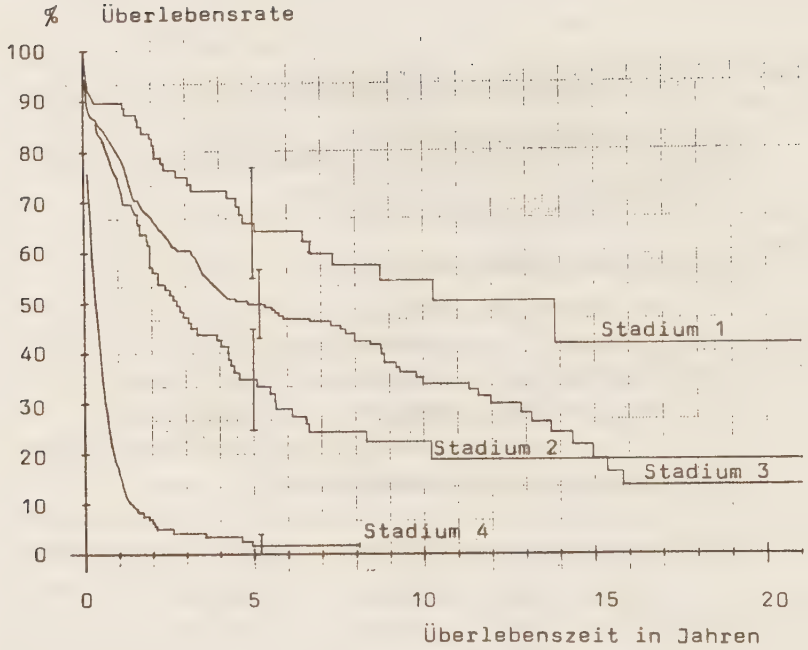


Abbildung 52 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Coloncarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium des Carcinoms.
Klinisches Stadium 1 (n = 88)
Klinisches Stadium 2 (n = 214)
Klinisches Stadium 3 (n = 100)
Klinisches Stadium 4) n = 144)

10. DIE ÜBERLEBENSDATEN DER PATIENTEN MIT EINEM RECTUMKREBS :

610 Patienten mit einem Rectumkrebs wurden auf ihre Überlebenszeit nach der Erstoperation am Tumor untersucht.

10.1. Die " Overall " - Überlebenskurve aller Patienten mit einem Rectumkrebs :

10.1.1. Linearer Maßstab :
Abbildung 53 : Eine insgesamt etwas schlechtere Prognose als der Colonkrebs hatte der Rectumkrebs.

Die Überlebensraten der Patienten mit einem Rectumkrebs :

1 - Jahres Überlebensrate = 58,1 % (± 4,0 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 25,8 % (± 3,7 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 18,8 % (± 3,6 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,52 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
74 Patienten von 610 Patienten

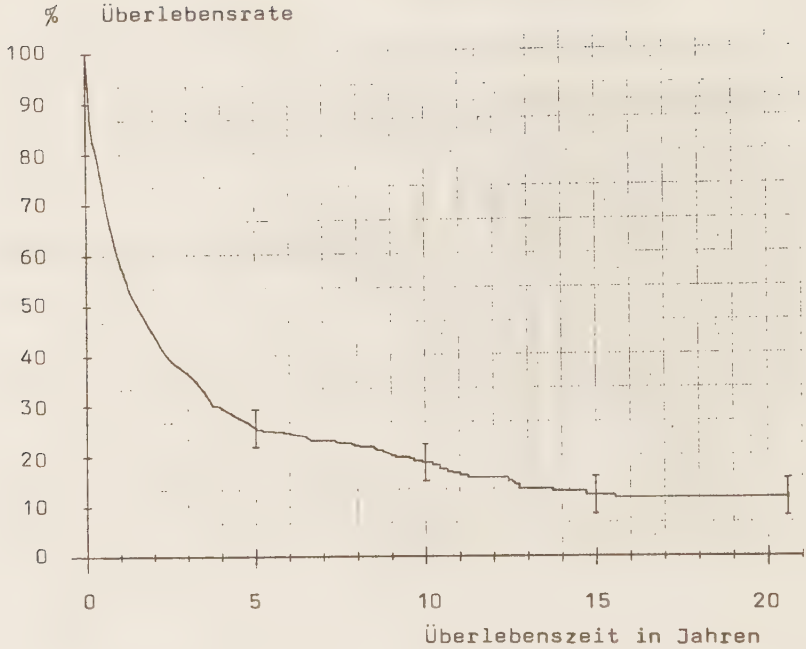


Abbildung 53 : Die beobachtete Überlebenskurve aller Patienten mit einem Rectumkrebs (n = 610).
Die Anzahl der Patienten, die lebend und unter Beobachtung waren, waren bei Eintritt in die Studie (Erstoperation) und danach jährlich : 610, 342, 254, 202, 146, 120, 106, 94, 82, 69, 55, 40, 33, 26, 22, 20, 16, 10, 8, 4, 4 .

10.1.2. Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Rectumkrebs in einem halblogarithmischen Maßstab :

Abbildung 54 :

In einem halblogarithmischen Maßstab zeigt die beobachtete Überlebenskurve eine Änderung der Mortalitätsrate im vierten Jahr nach Operation.

Nach Humphrey et al (42) lassen sich daraus graphisch zwei Subpopulationen bestimmen.

1. Low Risk Group mit 40 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 8 %
2. High Risk Group mit 60 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 59 %

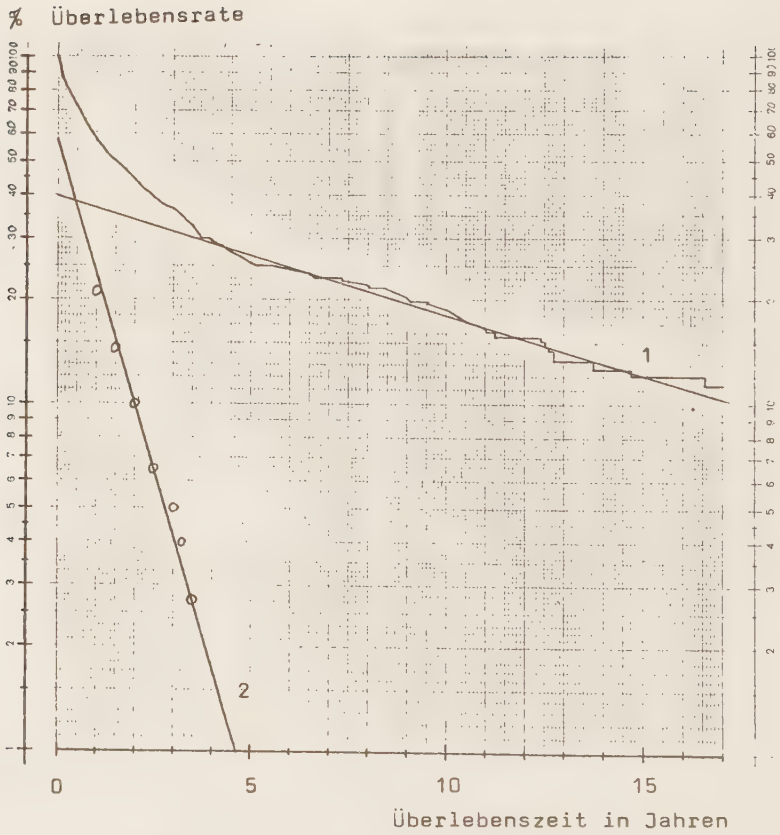


Abbildung 54 : Die beobachtete Überlebenskurve der Patienten mit einem Rectumkrebs in einem halblogarithmischen Maßstab .

1 : Low - Risk - Group : 40 % Anteil,
jährliche Mortalität 8 %

2 : High- Risk - Group : 60 % Anteil,
jährliche Mortalität 59 %

10.2. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr :

Abbildung 55 : Der Erfassungszeitraum wurde in vier gleich große Zeitabschnitte eingeteilt. Die Abbildung 55 zeigt die Überlebenskurven der vier Patientengruppen. Die Patienten, die von 1973 bis 1977 operiert wurden, haben danach eine leicht bessere Prognose, besonders gegenüber der Patientengruppe, die 1968 bis 1972 operiert wurde.
Dies erklärt die signifikant unterschiedliche Prognose, wenn man alle vier Gruppen gleichzeitig betrachtet. Wenn man aber nur die erste Patientengruppe, operiert von 1958 bis 1962, mit der letzten Patientengruppe, operiert von 1973 bis 1977 , vergleicht (Trend-Test) , besteht keinerlei signifikanter Unterschied.
Deshalb muß festgehalten werden, daß insgesamt kein signifikanter Unterschied im Überlebensverhalten der operierten Patienten von 1958 bis 1977 aufgetreten ist.

(No. of Pats. = 610

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
1958 - 1962	163	131	145,33	0,90
1963 - 1967	190	157	152,81	1,03
1968 - 1972	133	112	85,58	1,31
1973 - 1977	124	74	90,27	0,82

Overall CHI - Square = 12,70 on 3 D.F. P = 0,0053
CHI - Square for Trend = 0,11 on 1 D.F. P = 0,7385)

Die Überlebensraten der von 1958 bis 1962 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 65,1 % (± 7,6 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 29,0 % (± 7,4 %)
Mittlere Überlebenszeit = 1,92 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
18 Patienten von 163 Patienten

Die Überlebensraten der von 1963 bis 1967 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 54,7 % (± 7,2 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 24,2 % (± 6,2 %)
Mittlere Überlebenszeit = 1,28 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
26 Patienten von 190 Patienten

Die Überlebensraten der von 1968 bis 1972 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 50,4 % (± 8,8 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 18,7 % (± 6,9 %)
Mittlere Überlebenszeit = 1 Jahr

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
23 Patienten von 133 Patienten

Die Überlebensraten der von 1973 bis 1977 operierten Patienten :

1 - Jahres Überlebensrate = 62,6 % (± 8,7 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 34,0 % (±10,1 %)
Mittlere Überlebenszeit = 2,06 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
7 Patienten von 124 Patienten

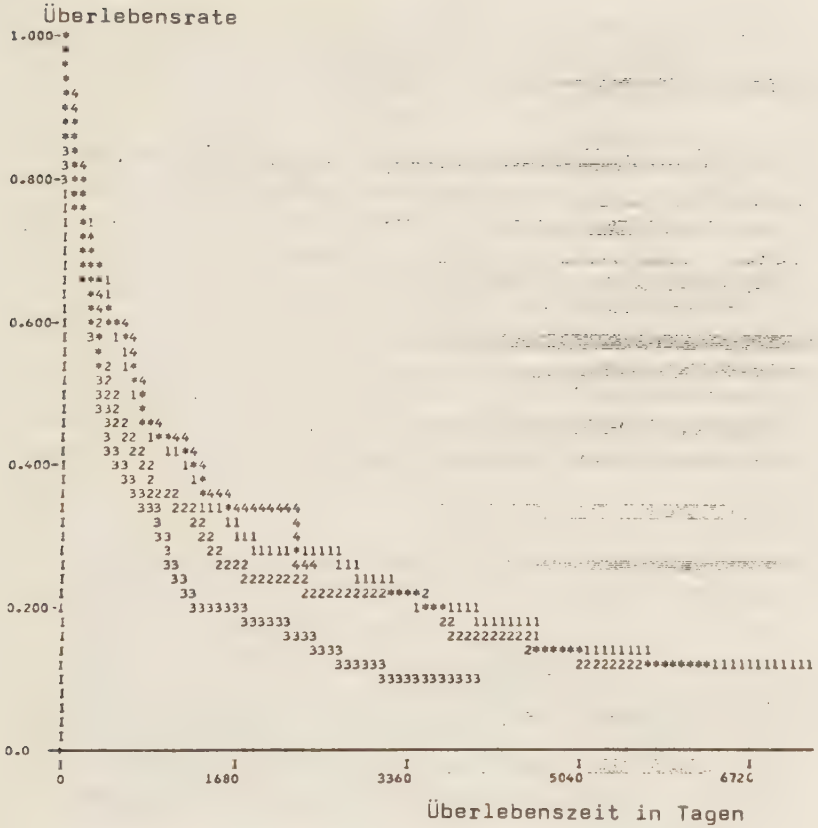


Abbildung 55 : Die beobachteten Überlebenskurven aller Patienten mit einem Rectumkrebs in Abhängigkeit vom Operationsjahr.

Kurve 1 : 1958 bis 1962 operierte Patientengruppe (n=163)

Kurve 2 : 1963 bis 1967 operierte Patientengruppe (n=190)

Kurve 3 : 1968 bis 1972 operierte Patientengruppe (n=133)

Kurve 4 : 1973 bis 1977 operierte Patientengruppe (n=124)

10.3. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit von der Art der Operation :

Für die operative Therapie des Rectumcarcinoms kamen in der Regel vier verschiedene Operationsarten in Betracht. Es wurden durchgeführt :

1. Anteriore Rectumresektion (n = 112)
2. Abdomino-perineale Rectumexstirpation (n = 311)
3. Polypektomie (n = 22)
4. Laparotomie mit symptomatischen Maßnahmen (n = 158)

Für die Art der operativen Therapie entscheidend war die Lage und die Ausdehnung des Carcinoms im Rectum, daneben auch der Allgemeinzustand des Patienten.

Abbildung 56 : Die beste Überlebenskurve haben die Patienten mit einer Polypektomie, was sich schon daraus erklärt, daß diese Operationsart nur beim gestielten Carcinom des klinischen Stadiums 1 angewendet wurde. Die anteriore Rectumresektion und die Abdomino-perineale Rectumexstirpation unterscheiden sich nicht wesentlich in ihren Überlebenskurven, während die Laparotomie ohne weitere resezierende Maßnahmen eine sehr schlechte Prognose hat.

Vergleicht man die Überlebenskurven der Patienten mit anteriorer Rectumresektion und der mit abdomino-perinealer Rectumexstirpation miteinander, so findet man in den ersten sechs Jahren nach Erstoperation am Tumor eine deutlich bessere Prognose der Patienten mit anteriorer Rectumresektion.
Da sich aber in diesem Zeitraum die 95 % - Vertrauensintervalle der beiden Überlebenskurven immer überschneiden, ist der gefundene Unterschied wahrscheinlich nicht signifikant.
Bei Überlebenszeiten länger als 8 Jahre hingegen haben die Patienten mit abdomino-perinealer Rectumexstirpation eine bessere Prognose, was aber ebenfalls nicht signifikant ist.
Bei Betrachtung der beiden gesamten Überlebenskurven läßt sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

(No. of Pats. = 423

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Anteriore Resektion	112	77	82,98	0,93
Abdom.-perin. Exstirp.	311	230	224,02	1,03

Overall CHI - Square = 0,60 on 1 D.F. P = 0,4404)

Durch Polypektomie operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 68 % (± 20 %)
5 - Jahres Überlebenszeit = 53 % (± 25 %)

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
2 Patienten von 22 Patienten

Durch anteriore Rectumresektion operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 77,5 % (± 7,9 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 35,3 % (± 9,9 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 23,6 % (±10,0 %)
Mittlere Überlebenszeit = 3,27 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
5 Patienten von 112 Patienten

Durch abdomino-perineale Rectumexstirpation operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 68,3 % (± 5,3 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 32,7 % (± 5,5 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 24,5 % (± 5,3 %)
Mittlere Überlebenszeit = 2,15 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
27 Patienten von 311 Patienten

Nur laparotomierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 22,3 % (± 6,7 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 2,1 % (± 2,4 %)
Mittlere Überlebenszeit = 132 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
39 Patienten von 158 Patienten

10.3.1. Operations - Mortalität :

Die Operations - Mortalität wurde in der Arbeit von U. Staehle (97) aufgrund der festgestellten Todesursache jedes einzelnen Patienten ermittelt.

Eine andere mögliche Definition der Operations - Mortalität ist der Zeitraum.

Wenn der Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Wochen postoperativ gestorben sind, als Operations - Mortalität genommen wird, dann ist die Operations - Mortalität bei :

Polypektomie	: 9 %
Anteriorer Rectumresektion	: 4,5 %
Abdomino-perinealer Rectumexstirpation	: 8,7 %
Laparotomie (keine Tumorentfernung)	: 24,7 %

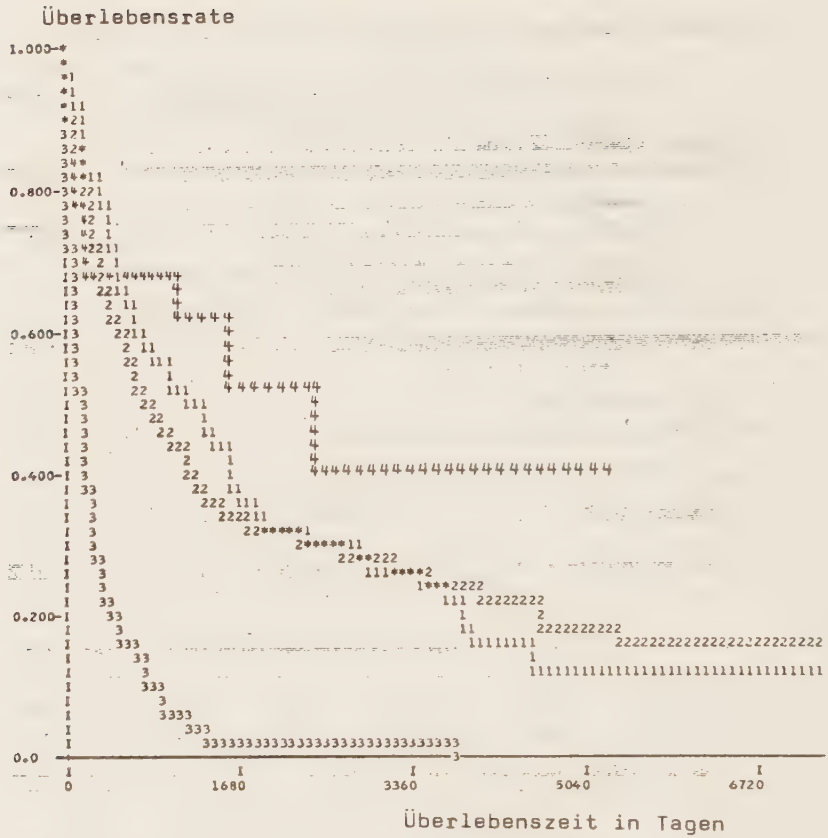


Abbildung 56 : Die beobachteten Überlebenskurven der Parienten mit einem Rectumkrebs in Abhängigkeit von der Art der Operation.

Kurve 1 : Anteriore Rectumresektion (n = 112)

Kurve 2 : Abdomino-perineale Rectumexstirpation (n = 311)

Kurve 3 : Laparotomie mit symptomatischen Maßnahmen (n = 158)

Kurve 4 : Polypektomie (n = 22)

10.4. Die Überlebenskurven aller Patienten mit einem Rectumkrebs in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation :

Abbildung 57 : Hochsignifikant verbessert wird die Prognose des Patienten durch radikale Operation des Rectumkrebses. Palliativ oder symptomatisch operierte Patienten haben hingegen eine sehr schlechte Prognose.
Wesentlich bestimmt wird die Radikalität vom klinischen Stadium zum Zeitpunkt der Operation.

(No. of Pats. = 610

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Radikal operiert	377	256	368,02	0,70
Palliativ op.	72	64	47,36	1,35
Symptomatisch op.	161	154	58,60	2,63

Overall CHI - Square = 208,02 on 2 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 203,02 on 1 D.F. P = 0,0)

Radikal operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 75,3 % (± 4,5 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 38,6 % (± 5,3 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 27,9 % (± 5,3 %)

Mittlere Überlebenszeit = 3,18 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
24 Patienten von 377 Patienten

Palliativ operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 48,0 % (± 11,9 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 12,4 % (± 7,9 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 10,9 % (± 7,5 %)

Mittlere Überlebenszeit = 338 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
10 Patienten von 72 Patienten

Symptomatisch operierte Patientengruppe :

1 - Jahres Überlebensrate = 21,9 % (± 6,6 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 2,1 % (± 2,4 %)

Mittlere Überlebenszeit = 133 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
40 Patienten von 161 Patienten

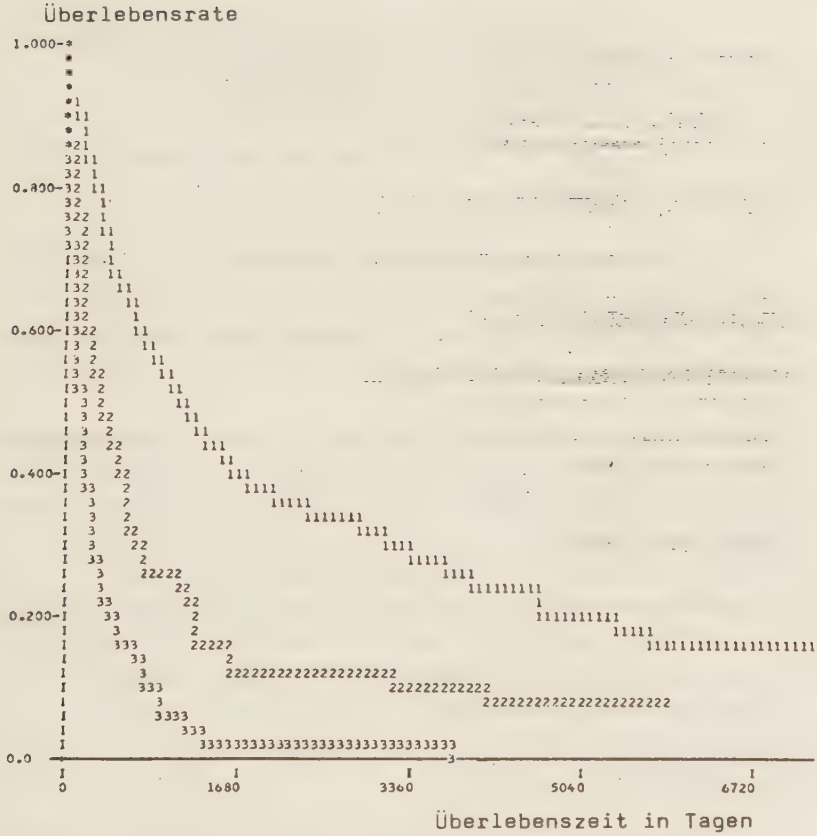


Abbildung 57 : Die beobachteten Überlebenskurven aller Patienten mit einem Rectumkrebs in Abhängigkeit von der Radikalität der Operation.

Kurve 1 : Radikal operierte Patientengruppe (n= 377)

Kurve 2 : Palliativ operierte Patientengruppe (n= 72)

Kurve 3 : Symptomatisch operierte Patientengruppe (n=161)

10.5. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms :

Wie im Colon fanden sich im Rectum überwiegend Adenocarcinome.
Es wurden 502 Patienten mit einem Adenocarcinom , 17 Patienten mit einem Mischtypcarcinom , 14 Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom und 21 Patienten mit einem carcinomatösen Polypen auf ihre Überlebenszeit untersucht.

Abbildung 58 : Da die Patienten mit einem carcinomatösen Polypen (T 1) überwiegend im klinischen Stadium 1 operiert wurden, haben sie die prognostisch günstigste Überlebenskurve.
Die Patienten mit einem Adenocarcinom haben eine signifikant bessere Überlebenskurve als die Patienten mit einem Mischtypcarcinom und mit einem undifferenzierten Carcinom, die sich in ihrer schlechteren Prognose nicht wesentlich unterscheiden.

(No. of Pats. = 554

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Adenocarcinom	502	389	395,27	0,98
Mischtypcarcinom	17	16	7,85	2,04
Undifferenziertes Ca.	14	13	5,97	2,18
Carcinomatöser Polyp	21	11	19,89	0,55

Overall CHI - Square = 20,99 on 3 D.F. P = 0,0001)

Patientengruppe mit einem Adenocarcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 61,3 % (± 4,4 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 27,3 % (± 4,2 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 19,7 % (± 4,0 %)
Mittlere Überlebenszeit = 1,73 Jahre

Patientengruppe mit einem Carcinom vom Mischtyp :

1 - Jahres Überlebensrate = 41 % (± 24 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 12 % (± 16 %)
Mittlere Überlebenszeit = 110 Tage

Patientengruppe mit einem undifferenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 21 % (± 22 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 7 % (± 14 %)
Mittlere Überlebenszeit = 160 Tage

Patientengruppe mit einem carcinomatösen Polypen :

1 - Jahres Überlebensrate = 71 % (± 20 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 53 % (± 22 %)
Mittlere Überlebenszeit = 6 Jahre

10.6. Die Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Rectums :

10.6.1. Linearer Maßstab :
Abbildung 59 : Nicht ganz so gut wie bei der vergleichbaren Überlebenskurve beim Adenocarcinom des Colons ist die Prognose der radikal operierten Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Rectums.

Patientengruppe mit einem radikal operierten Adenocarcinom des Rectums :

1 - Jahres Überlebensrate = 76,2 % (± 4,7 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 38,3 % (± 5,6 %)
10 - Jahres Überlebensrate = 27,8 % (± 5,6 %)
Mittlere Überlebensrate = 3,27 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
20 Patienten von 332 Patienten

10.6.2. Halblogarithmischer Maßstab :

Die beobachtete Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Rectums in einem halblogarithmischen Maßstab übertragen ergab die Abbildung 60 :

In einem halblogarithmischen Maßstab zeigt die beobachtete Überlebenskurve eine Änderung der jährlichen Mortalitätsrate im sechsten Jahr nach Operation.

Nach Humphrey et al (42) lassen sich daraus zwei Subpopulationen bestimmen.

1. Low Risk Group mit 60 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 7 %
2. High Risk Group mit 40 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 50 %

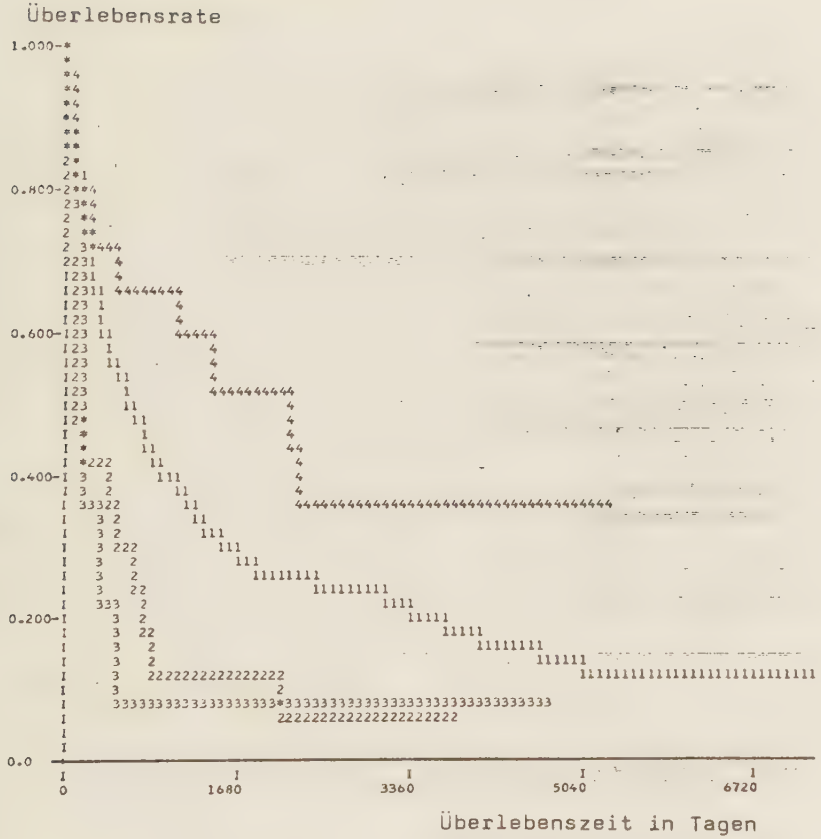


Abbildung 58 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem Adenocarcinom (n=502)

Kurve 2 : Patienten mit einem Mischtypcarcinom (n=17)

Kurve 3 : Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom (n=14)

Kurve 4 : Patienten mit einem carcinomatösen Polypen des Rectums (n=21)

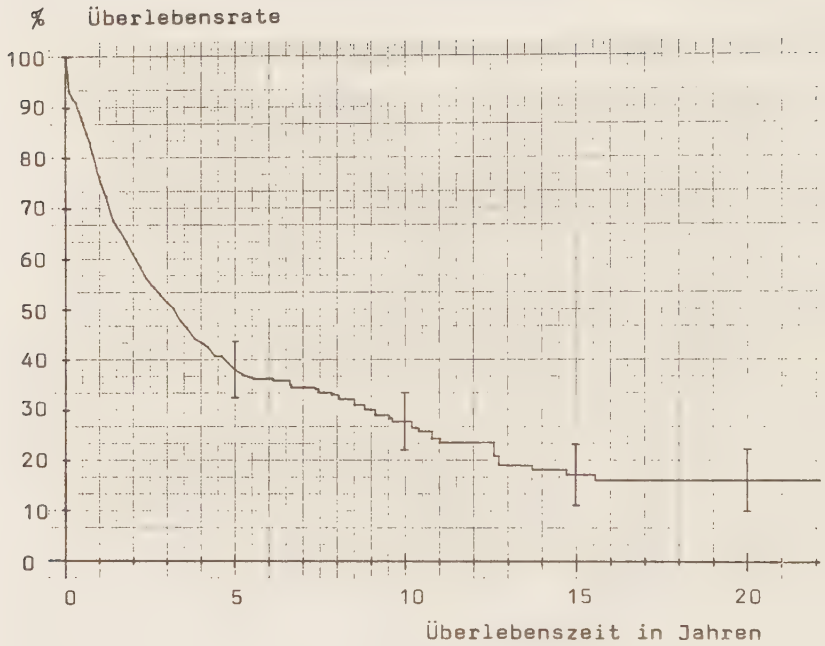


Abbildung 59 : Die beobachtete Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Rectums .

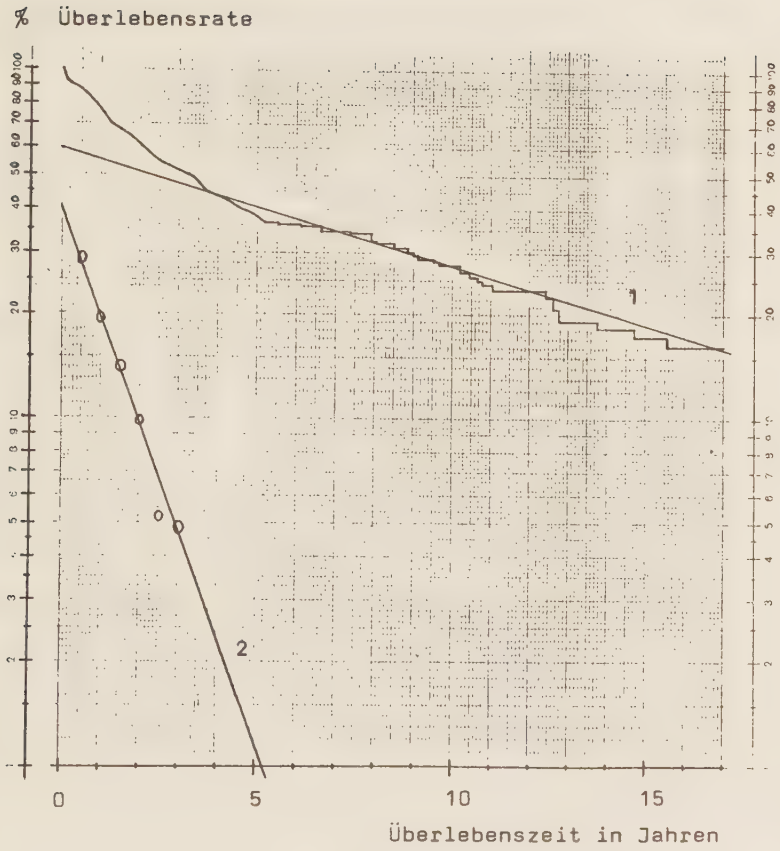


Abbildung 60 : Die beobachtete Überlebenskurve der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Rectums in einem halblogarithmischen Maßstab .

1 : Low - Risk - Group : 60 % Anteil,
jährliche Mortalität 7 %

2 : High- Risk - Group : 40 % Anteil,
jährliche Mortalität 50 %

10.7. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms :

Abbildung 61 : Eine signifikant bessere Prognose hatten die Patienten mit einem gut ausdifferenzierten Carcinom gegenüber den Patienten mit geringer differenzierten Carcinomen.

(No. of Pats. = 544

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Gut differenziert	471	360	384,18	0,94
Mäßig diff.	40	36	22,73	1,58
Gering diff.	33	27	16,07	1,68

Overall CHI - Square = 16,84 on 2 D.F. P = 0,0002
CHI - Square for Trend = 15,18 on 1 D.F. P = 0,0001)

Patientengruppe mit einem gut differenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 62,3 % (± 4,5 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 28,8 % (± 4,4 %)
Mittlere Überlebenszeit = 1,85 Jahre

Patientengruppe mit einem mäßig differenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 45 % (± 16 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 12 % (± 12 %)
Mittlere Überlebenszeit = 280 Tage

Patientengruppe mit einem gering differenzierten Carcinom :

1 - Jahres Überlebensrate = 38 % (± 18 %)
5 - Jahres Überlebensrate = 8 % (± 10 %)
Mittlere Überlebenszeit = 175 Tage

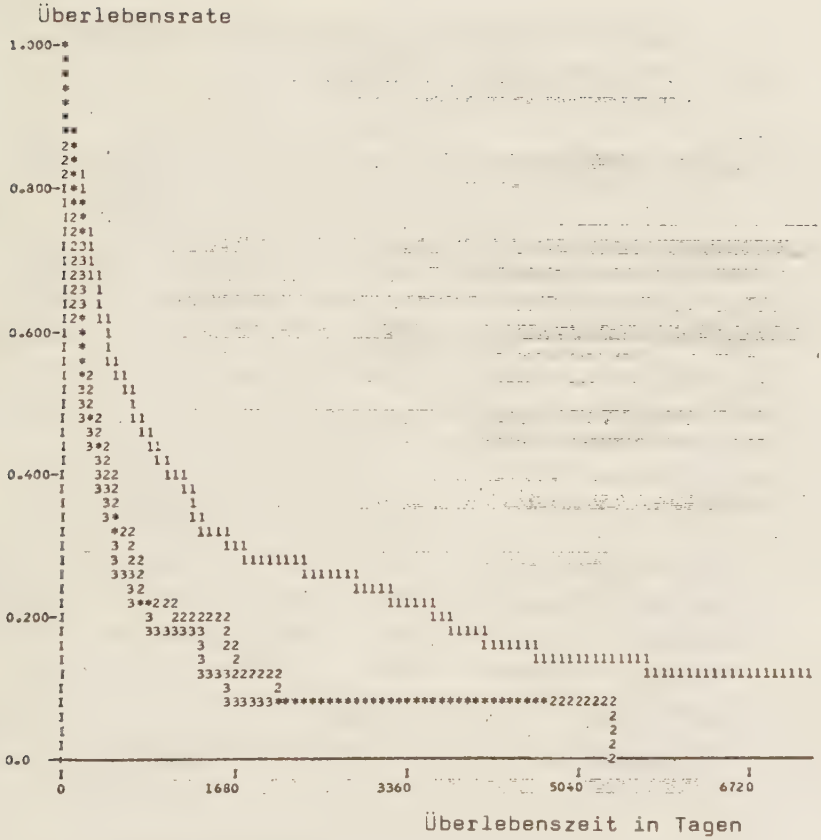


Abbildung 61 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Carcinoms.

Kurve 1 : Patienten mit einem gut differenzierten Carcinom (n = 471)

Kurve 2 : Patienten mit einem mäßig differenzierten Carcinom (n = 40)

Kurve 3 : Patienten mit einem gering differenzierten oder undifferenzierten Carcinom (n = 33)

10.8. Die Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium :

Abbildung 62 : Die mit Abstand beste Prognose haben die Patienten mit einem Carcinom im klinischen Stadium 1 . Die Überlebenskurven der Stadien 2 und 3 laufen im ersten Jahr annähernd gleich, die Prognose des Stadiums 2 wird aber ab dem zweiten Jahr deutlich besser als die des Stadiums 3 , während die Patienten im klinischen Stadium 4 die deutlich schlechteste Prognose haben.

(No. of Pats. = 553

Sub-group	No. of Pats.	Observed Deaths	Expected Deaths	O/E
Klinisches Stadium 1	126	66	135,61	0,49
Klinisches Stadium 2	178	136	154,12	0,88
Klinisches Stadium 3	131	108	85,87	1,26
Klinisches Stadium 4	118	111	45,40	2,45

Overall CHI - Square = 148,38 on 3 D.F. P = 0,0000
CHI - Square for Trend = 132,89 on 1 D.F. P = 0,0)

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 1 :

1 - Jahres Überlebensrate = 85,6 % (± 6,3 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 58,6 % (± 9,3 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 41,5 % (±10,8 %)

Mittlere Überlebenszeit = 6,63 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
6 Patienten von 126 Patienten

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 2 :

1 - Jahres Überlebensrate = 66,5 % (± 7,1 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 32,8 % (± 7,3 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 23,7 % (± 6,9 %)

Mittlere Überlebenszeit = 2,4 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
25 Patienten von 178 Patienten

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 3 :

1 - Jahres Überlebensrate = 63,0 % (± 8,5 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 14,8 % (± 6,7 %)

10 - Jahres Überlebensrate = 11,8 % (± 6,6 %)

Mittlere Überlebenszeit = 1,37 Jahre

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
10 Patienten von 131 Patienten

Patientengruppe mit Carcinom im klinischen Stadium 4 :

1 - Jahres Überlebensrate = 25,4 % (± 8,1 %)

5 - Jahres Überlebensrate = 3,0 % (± 3,3 %)

Mittlere Überlebenszeit = 180 Tage

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Operation starben :
18 Patienten von 118 Patienten

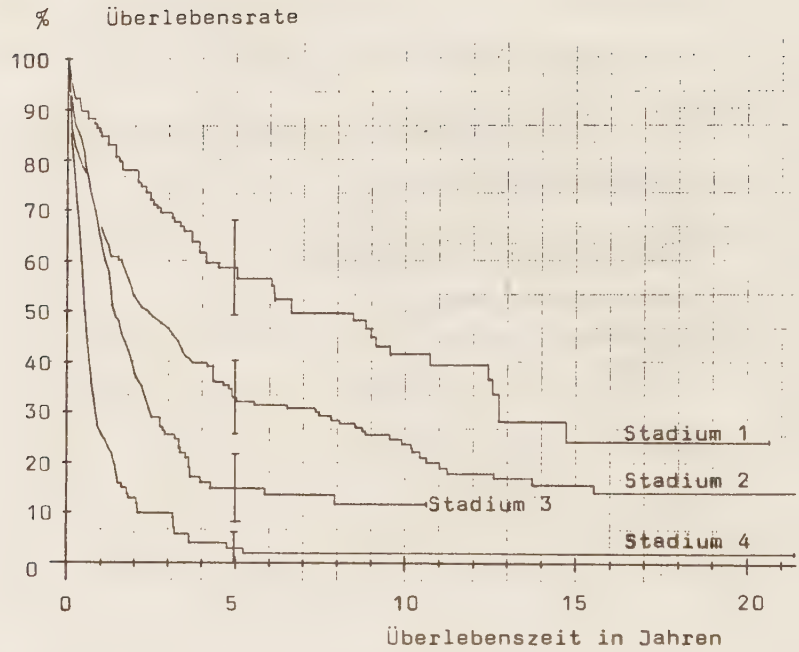


Abbildung 62 : Die beobachteten Überlebenskurven der Patienten mit einem Rectumcarcinom in Abhängigkeit vom klinischen Stadium .

Klinisches Stadium 1 (n = 126)
Klinisches Stadium 2 (n = 178)
Klinisches Stadium 3 (n = 131)
Klinisches Stadium 4 (n = 118)

11. D I S K U S S I O N :

11.1. Zur Methodik :

Zur Bildung der Überlebensraten und Überlebenskurven wurde die Methode nach Kaplan und Meier (47 , 79) verwendet. Sie ist statistisch anerkannt und liefert die gewünschten Daten einfacher und genauer, als die meisten anderen statistischen Verfahren. Der Vergleich von verschiedenen Überlebenskurven wurde mit dem computerisierten Logrank-Test durchgeführt.

11.2. Zu den Definitionen :

Überlebenszeit : Mit der angewandten Definition der Überlebenszeit konnten alle aufgenommenen Patienten eindeutig erfasst werden.
Heilungsrate : Eine Heilungsrate konnte nicht angegeben werden, da die notwendigen Daten und Angaben dazu nur aus einer prospektiven Studie zu gewinnen sind.
In der eigenen retrospektiven Arbeit wäre die Angabe einer Heilungsrate nur aus einer selektiven Auswahl bestimmter Patienten möglich. Eine solche Angabe wäre statistisch nicht verwertbar.
Alterskorrigierte Überlebensrate : Die Angabe alterskorrigierter Überlebensraten war in dieser Arbeit nicht nötig, da entweder nur Patienten mit gleicher Altersschichtung verglichen wurden, oder die Überlebensraten so schlecht waren, daß sich eine Alterskorrektur nicht signifikant ausgewirkt hätte.
Überlebenskurve : Die Überlebenskurve ist eine adäquate Darstellung des Überlebensverhaltens einer bestimmten

Patientengruppe. Durch die Angabe der 95 % - Vertrauensintervalle läßt sich die Genauigkeit dieser Überlebenskurve abschätzen, denn innerhalb des 95 % - Vertrauensintervalls verläuft mit ca. 95 % Wahrscheinlichkeit die " wahre " Überlebenskurve aller Patienten mit der untersuchten Gruppeneigenschaft.
Halblogarithmische Darstellung der Überlebenskurven :
Humphrey et al (42) gehen von folgender Definition von Heilung an einem bestimmten Krebs aus :
Eine Heilung ist dann erreicht, wenn die Überlebenskurve einer Patientengruppe sich der normalen Überlebenskurve einer in Alter, Rasse und Geschlecht vergleichbaren Gruppe von Menschen angeglichen hat. (42)
Er stellt die Überlebenskurve einer Patientengruppe daher in einem halblogarithmischen Maßstab einer " normalen " Überlebenskurve gegenüber.

In einem halblogarithmischen Maßstab bildet die Überlebenskurve einer normalen Population eine Gerade, da die Überlebenskurve einer homogenen Population eine exponentielle Funktion darstellt (zumindest in einem endlichen zeitlichen Rahmen) .
Humphrey et al (42) gehen davon aus, daß die Überlebenskurve einer theoretisch homogenen Patientengruppe im halblogarithmischen Maßstab ebenfalls eine Gerade, allerdings mit höherer Mortalitätsrate als die vergleichbare gesunde Population, darstellt.
Wenn nun diese diese Überlebenskurve im halblogarithmischen Maßstab eine Änderung der jährlichen Mortalitätsrate zeigt, dann wird die Überlebenskurve von zwei Subpopulationen mit unterschiedlichen Mortalitätsraten gebildet (42) .
Daher extrapolieren Humphrey et al (42) in die halblogarithmische Darstellung der Überlebenskurve graphisch zwei Geraden, die diese beiden Subpopulationen

darstellen sollen.
Aus diesen beiden Geraden werden graphisch die Mortalitätsraten der beiden Subgruppen ermittelt und mit der Mortalitätsrate der Normalbevölkerung verglichen.
Daraus geben Humphrey et al (42) eine " Low - Risk - Group " und eine " High Risk Group " an. (42)

Grundsätzlich muß dazu festgehalten werden :

1. Die Überlebenskurven der Patientengruppen bestehen aus einer endlichen Anzahl von Patienten und schwanken von Stichprobe zu Stichprobe innerhalb der 95 % - Vertrauensintervalle.
2. Insbesondere im Bereich der langen Überlebenszeiten, in der die " Low - Risk - Groups " festgelegt werden, findet man nur eine kleine Anzahl von lebenden Patienten, so daß, wenn ein Patient ein Jahr früher oder später stirbt, er die Überlebenskurve in diesem Bereich schon wesentlich ändert.
3. Diese Methode ist ein graphisches Verfahren und so genau, wie die Kurven gezeichnet werden.

Deshalb ist im wesentlichen die Tatsache des Vorhandenseins zweier oder mehrerer Subgruppen mit unterschiedlichen Mortalitätsraten verwertbar und einzelne Prozentangaben nur beschränkt aussagekräftig.

Außerdem bleibt noch zu fragen, wie "homogen" eine als homogen bezeichnete Patientengruppe, z.B. alle radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens, ist.
U.U. spielen Faktoren wie klinisches Stadium des Carinoms, Differenzierungsgrad des Carcinoms, wirklich lokal radikale Operation, eine so große Rolle, daß sich allein daraus Subpopulationen einer als "homogen" betrachteten Patientengruppe ergeben.

Gerade wenn der Operateur unter " lokal radikal " nur die Herausnahme des Primärtumors und eines oder zweier verdächtiger Lymphknoten versteht, ist die " Homogenität " einer Patientengruppe nicht gesichert.
Dazu muß gefordert werden, daß die Entfernung der Resektionslinien standardisiert ist und alle anatomisch zugehörigen, regionalen Lymphknoten ausgeräumt werden, um die Ausdehnung des Tumors genau festlegen zu können. Das kann nur in einer standardisierten, prospektiven Studie geschehen.

11.3. Magenkrebs :

Überlebenskurve aller Patienten :
Untersucht wurden 1384 Patienten mit einem Magenkrebs.
Die 5 - Jahres Überlebensrate betrug 14,9 % .
Die mittlere Überlebenszeit konnt mit 7,4 Monaten ermittelt werden.
Die Literaturangaben für die 5 - Jahres Überlebensrate schwankten zwischen unter 10 % und ca. 25 % (11 , 60 , 94).

In einer halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve der 1384 Patienten fand sich eine zweimalige, deutliche Änderung der jährlichen Mortalitätsrate nach 2 Jahren und nach 5 Jahren post operationem.
Daraus ließen sich drei in ihrer Prognose unterschiedliche Patientengruppen ermitteln, eine
Low - Risk - Group mit einem relativen Anteil von 20 % , eine Mid - Risk - Group mit einem relativen Anteil von 28 % und eine High - Risk - Group mit einem relativen Anteil von 52 % .

Auch Humphrey et al (42) und Serlin et al (94) fanden in ihren Patientengruppen mit Magencarcinom eine solche zweimalige Änderung der Mortalitätsrate.
Beide Autorenteams benutzten dasselbe Krankengut für ihre Arbeiten.
Die Patientengruppe, die sie untersuchten, umfaßte Patienten, die histologisch nachgewiesen lokal radikal an einem Adenocarcinom des Magens operiert worden waren bei Abwesenheit nachweisbarer Fernmetastasen.
Diese Gruppe konnte zunächst als homogen betrachtet werden. Aus der zweimaligen Änderung der jährlichen Mortalitätsrate wurden in beiden Arbeiten (42 , 94) drei Patientenuntergruppen graphisch ermittelt.

Die Patientengruppe mit der niedrigsten Mortalitätsrate, die annähernd mit der Mortalitätsrate einer vergleichbaren Gruppe der Normalbevölkerung übereinstimmte (Jährliche Mortalitätsrate 5 %) , wurde als vom Magencarcinom geheilt bezeichnet. (42 , 94)
Der Anteil dieser Patientenuntergruppe wurde sowohl bei Humphrey et al (42) als auch bei Serlin et al (94) mit etwa einem Viertel aller untersuchten Patienten angegeben.
Die anderen beiden Patientenuntergruppen mit wesentlich höheren Mortalitätsraten mußten somit als nicht vom Magencarcinom geheilt betrachtet werden, trotz histologisch lokal radikaler Operation. (42 , 94)
Die beiden Patientenuntergruppen wurden in eine " High Risk Group " mit hoher Mortalitätsrate (Jährliche Mortalitätsrate 63 %) und eine " Mid Risk Group " mit mittlerer Mortalitätsrate (Jährliche Mortalitätsrate 28 %) aufgeteilt.
Der High Risk Group wurde ein schnell wachsendes und metastasierendes Magencarcinom zugeordnet, der Mid Risk Group ein langsam wachsendes und metastasierendes Magencarcinom .
Unterschiede irgendwelcher Art, speziell in der Histologie, zwischen den beiden sich unterschiedlich verhaltenen Magencarcinomtypen konnten von Humphrey et al (42) und Serlin et al (94) nicht gefunden werden.

Überlebenskurve der lokal radikal operierten Patientengruppe mit einem histologisch nachgewiesen lokal radikal operierten Adenocarcinom des Magens :
Im eigenen Krankengut zeigte dieselbe Patientengruppe mit histologisch nachgewiesen lokal radikal operiertem Adenocarcinom des Magens nur zwei Untergruppen, eine " Low Risk Group " mit einer, der entsprechenden Normalbevölkerung annähernd gleichen, jährlichen Mortalitätsrate

von 10 % , die einen relativen Anteil von 60 % der oben genannten Patienten ausmachte, und eine
" High Risk Group " mit einer jährlichen Mortalitätsrate von 61 % , die 40 % der oben genannten Patienten ausmachte.
Daraus kann geschlossen werden, daß 60 % aller lokal radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens auch wirklich von ihrem Magencarcinom geheilt wurden, während 40 % trotz lokal radikaler Operation später in der Regel am Magencarcinom starben.

Warum nun die eine lokal radikal operierte Patientengruppe als geheilt und die andere als nicht geheilt bezeichnet werden konnte, war nicht festzustellen, da dazu die angebotenen Daten, speziell die histologischen Berichte, in dieser retrospektiven Studie nicht ausreichten und zu ungenau waren.
Die Suche nach den Ursachen muß einer prospektiven Studie unter kontrollierten Bedingungen vorbehalten bleiben.

Operationsjahr :
Es wurden vier 5 - Jahres - Zeitabschnitte gebildet, um den Einfluß des Operationsjahres auf die Überlebenskurven der Magenkrebspatienten zu untersuchen.
Es fand sich eine signifikant bessere Überlebenskurve der Patientengruppe, die 1973 bis 1977 operiert worden ist.
Allerdings wurden in diesem Zeitabschnitt wesentlich mehr Patienten lokal radikal (und auch mehr Patienten palliativ) operiert, als in den drei vorherigen Zeitabschnitten (97).
Der Vergleich der vier Zeitabschnitte anhand der lokal radikal operierten Patienten zeigte dann keine signifikant verbesserte Überlebenskurve der 1973 bis 1977 lokal radikal operierten Patienten.

Insgesamt verbessert sich also die Prognose der Magenkrebspatienten, je mehr Patienten lokal radikal operiert werden können.
Warum in den letzten Jahren mehr Patienten in einem früheren klinischen Stadium zur Operation gekommen sind, konnte anhand der retrospektiven Daten nicht ermittelt werden.
Buchholtz et al (11) verglich die Überlebensraten seiner Magencarcinompatienten aus dem Zeitraum 1962 bis 1966 mit den Überlebensraten der Magencarcinompatienten seiner Klinik aus dem Zeitraum 1922 bis 1926 und fand im Gegensatz zu der hier vorliegenden Untersuchung keinerlei signifikante Verbesserung in den Überlebensraten.

Radikalität :
Streng korreliert mit der Prognose war die Angabe,
- ob der Magenkrebs makroskopisch und histologisch lokal radikal entfernt werden konnte bei Fehlen von nachweisbaren Fernmetastasen,
- ob der Primärtumor nur noch palliativ entfernt werden konnte oder
- ob der Primärtumor bei der Laparotomie in situ belassen werden mußte.

Die lokal radikal operierte Patientengruppe hatte eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 65,3 % , eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 31,1 % und eine 10 - Jahres - Überlebensrate von 20,8 % .
Aber auch die palliativ operierte Patientengruppe hatte mit einer 1 - Jahres - Überlebensrate von 36,7 % und einer 5 - Jahres - Überlebensrate von 9,2 % noch eine signifikant bessere Überlebensrate als die nur symptomatisch operierte Patientengruppe, die eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 5,6 % und eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 0,8 % hatte.
Die Literaturangaben der 5 - Jahres - Überlebensrate

für die lokal kurativ operierte Patientengruppe lagen bei 24 % (11 , 42 , 94).

Art der Operation :
Es hat sich gezeigt, daß die Operation nach Billroth 1 die signifikant bessere Prognose im Vergleich zur Operation nach Billroth 2 ,zur totalen Gastrektomie und zur Cardiarsektion hatte.
Die Operation nach Billroth 1 wurde deutlich häufiger im klinischen Stadium 1 und die totale Gastrektomie deutlich häufiger im klinischen Stadium 4 durchgeführt. (97). Aber auch, nachdem man den Einfluß des klinischen Stadiums ausgeschaltet hatte, zeigte sich eine signifikant bessere Prognose der Operation nach Billroth 1 .
Bei der Operation nach Billroth 1 fand sich auch die geringste Operationsmortalität.

Histologischer Typ des Magencarcinoms :
Untersucht und in ihrer Prognose miteinander verglichen wurden im wesentlichen drei Typen des Magencarcinoms :
- Das Adenocarcinom
- Das Mischtypcarcinom, ein teils adenoid, teils solide differenziertes Carcinom
- Das undifferenzierte Carcinom

Die Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Magens hatte die signifikant bessere Prognose gegenüber den Patientengruppen mit einem Mischtypcarcinom und einem undifferenzierten Carcinom.
Die Überlebenskurve der Patienten mit einem Mischtypcarcinom unterschied sich nicht wesentlich von der Überlebenskurve der Patienten mit einem undifferenzierten Carcinom.
Da das Mischtypcarcinom auch solide Anteile hat, kann man aus den annähernd gleichen Überlebenskurven der beiden oben genannten Gruppen schließen, daß die Patientengruppe

mit einem Mischtypcarcinom prognostisch keine eigene Gruppe darstellt, sondern in die Gruppe mit einem undifferenzierten Carcinom einzuordnen ist.

Differenzierungsgrad des Magencarcinoms :
Für das Magencarcinom wurden drei Differenzierungsgrade angegeben , gur differenziert, mäßig differenziert und gering differenziert.
Die Prognose der jeweiligen Patientengruppe korrelierte gut mit dem Differenzierungsgrad.
Das gut differenzierte Magencarcinom hatte die beste Prognose (5 - Jahres - Überlebensrate : 22,6 %), das mäßig differenzierte Magencarcinom hatte eine durchschnittliche Prognose (5 - Jahres - Überlebensrate : 16,3 %) und das gering differenzierte Magencarcinom hatte die schlechteste Prognose in der Einteilung nach Differenzierungsgrad (5 - Jahres - Überlebensrate: 9,9 %).
Auch hier wurde durch eine spezielle Untersuchung der Einfluß einer ungleichen Verteilung der drei Differenzierungsgrade auf die vier klinischen Stadien ausgeschaltet.
Es konnte gezeigt werden, daß der signifikante Unterschied der drei Differenzierungsgrade in ihrer Prognose nicht auf einer ungleichen Verteilung auf die vier klinischen Stadien beruht.
Der Differenzierungsgrad des Magencarcinoms war somit ein relevanter prognostischer Faktor.

Klinisches Stadium :
Die Ausbreitung des Magencarcinoms, ausgedrückt im klinischen Stadium, konnte als sehr wesentlicher prognostischer Faktor bestätigt werden.
Im Frühstadium des Magencarcinoms (klinisches Stadium 1) überlebten gut drei Viertel der Patienten fünf Jahre (5 - Jahres - Überlebensrate : 75,8 %), während im

klinischen Stadium 2 noch fast die Hälfte der Patienten fünf Jahre lebend überstanden (5 - Jahres - Überlebensrate : 45,5 %).
Aber schon im fortgeschrittenen Stadium 3 waren knapp vier Fünftel der Patienten nach 5 Jahren gestorben (5 - Jahres - Überlebensrate : 21,0 %) , und im inkurablen klinischen Stadium 4 lebten noch 5 % nach fünf Jahren (5 - Jahres - Überlebensrate : 5,1 %) .
In der Literatur wurden für die 5 - Jahres - Überlebensraten in den westlichen Ländern in den einzelnen klinischen Stadien folgende Prozentzahlen genannt :

Klinisches Stadium 1 : etwa 90 %
Klinisches Stadium 2 : 40 bis 50 %
Klinisches Stadium 3 : etwa 20 %
Klinisches Stadium 4 : Inkurabilität (also 0 %)
(39) .

Magenfrühcarcinom :
Es besteht eine Diskrenpanz zwischen der Definition des Magenfrühcarcinoms (44) und dem klinischen Stadium 1 nach dem TNM - System der UICC (100).
Das Magenfrühcarcinom entspricht zwar pT 1 nach dem TNM - System, kann aber auch Lymphknotenmetastasen besitzen.
1962 wurde die Definition des Magenfrühcarcinoms von der Japanischen Gesellschaft für Gastroenterologische Endoskopie (39 , 44) eingeführt, ist also vorwiegend eine endoskopische Definition, da mit dem Endoskop die Lymphknoten nicht beurteilt werden können.
Wenn beim Magenfrühcarcinom schon Lymphknotenmetastasen postoperativ nachweisbar waren, wurde es in das klinische Stadium 3 der UICC (100) eingeordnet, welches eine wesentlich schlechtere Prognose besitzt als das klinische Stadium 1 .
Insbesondere in Japan wurde aber nachgewiesen, daß das

Magenfrühcarcinom in seiner vorliegenden Definition eine eigene Gruppe mit sehr guter Prognose darstellt (39 , 100)

Insbesondere in Japan wurde das Magenfrühcarcinom untersucht, das dort einen relativen Anteil von fast 30 % an allen Magencarcinomen aufweist (52).
Im eigenen Krankengut waren lediglich 4,2 % aller Magencarcinome Frühcarcinome.
In Japan wird die 5 - Jahres - Überlebensrate der Magenfrühcarcinome mit 80 bis 90 % angegeben (39).
Die japanische Arebeitsgruppe Kobori et al (52) gaben eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 88 - 92 % und eine 10 - Jahres - Überlebensrate von 74 - 82 % an.
Im eigenen Krankengut konnte bei einer wesentlich geringeren Anzahl an Patienten als Kobori et al (52) eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 71,9 % (± 12,6%) und eine 10 - Jahres - Überlebensrate von 48,1 % (± 18,5%) gefunden werden.
Die hohen japanischen Überlebensraten beim Magenfrühcarcinom konnten nicht erreicht werden, was auch Schlag et al (88) in ihrer Arbeit bestätigen können.
Die eigenen Fallzahlen an Magenfrühcarcinomen und die anderer deutscher Untersucher (88) sind gegenüber den großen japanischen Fallzahlen an Magenfrühcarcinomen (52) sehr gering. Deshalb sind die 95 % - Vertrauensintervalle im eigenen Krankengut auch relativ weit.
Vergleiche zwischen japanischen und deutschen Studien über die Prognose des Magenfrühcarcinoms sind daher nicht ohneweiteres möglich.

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß trotz operativer Therapie die Prognose des fortgeschrittenen Magencarcinoms sehr schlecht ist.
Eine Verbesserung der Prognose der Magenkrebspatienten in den untersuchten 20 Jahren konnte nicht signifikant

nachgewiesen werden, wenngleich sich in den letzten Jahren eine Verbesserung der Prognose andeutete.
Auch durch eine Hinwendung der operativen Therapie zur radikaleren und ausgedehnteren Resektion in den letzten Jahren konnte keine Verbesserung der Prognose erreicht werden.
Die Operation nach Billroth 1 zeigte unabhängig vom klinischen Stadium des Magencarcinoms die signifikant beste Prognose in der Überlebenskurve und in der Operationsmortalität.
Die Japaner haben durch ihre Vorsorgeuntersuchungen besonders auf endoskopischem Gebiet einen Anteil von fast 30 % Magenfrühcarcinomen an allen Magencarcinomen erreicht und dadurch die Prognose des Magencarcinoms insgesamt verbessert (52).
Durch eine Erhöhung des Anteils des Magenfrühcarinoms z.B. mit Hilfe einer konsequenten Magenkrebsvorsorge-untersuchung ist eine echte Verbesserung der Prognose des Magenkrebses zu erreichen.

11.4. Dünndarmkrebs :

Patienten mit einem Dünndarmkrebs bilden eine sehr heterogene Gruppe. Es gibt drei große Gruppen :

1. Patienten mit einem Carcinom, meist ein Adenocarcinom des Duodenums
2. Patienten mit einem Sarkom
3. Patienten mit einem Carcinoid, meist im Ileum gelegen

(28 , 34)

Aufgrund ihres verschiedenartigen biologischen Verhaltens haben diese drei Tumorarten unterschiedliche Prognosen.
Im eigenen Krankengut hatten die Patienten mit einem Adenocarcinom des Dünndarms die schlechteste Prognose, während die Patienten mit einem Carcinoid oder einem Sarkom eine wesentlich bessere Prognose hatten.
Das Duodenalcarcinom war in seiner Prognose annähernd dem Magencarcinom gleichzustellen.
Wegen der geringen Anzahl der Patienten war es nicht möglich, für jede der drei Patientengruppen eine eigene Überlebenskurve aufzustellen.
Die 5 - Jahres - Überlebensrate aller 19 Patienten mit einem Dünndarmkrebs ist mit 32 % (± 35 %) entsprechend wenig aussagekräftig.

11.5. Leberkrebs :

Der primäre Leberkrebs hat eine sehr schlechte Prognose. Dafür sind im wesentlichen verantwortlich:

1. Die Risikofaktoren und Risikoerkrankungen, die als Präkanzerosen des primären Leberkrebses betrachtet werden (z.B. Leberszirrhose) und für sich schon eine erhöhte Mortalität haben . (3)
2. Die schlechte Operabilität dieses für den menschlichen Körper so wichtigen Organs . Erst in den letzten Jahren wurde versucht, bei lokal begrenztem primären Leberkrebs lokal radikal zu operieren (beide radikalen Operationen im eigenen Krankengut waren 1977 durchgeführt worden). (80)
3. Die Wichtigkeit der Leber für den menschlichen Organismus, deren Ausfall tödlich ist.

Neben seltenen mesenchymalen, primären Tumoren der Leber wurden vor allem drei verschiedene histologische Typen des primären Lebercarcinoms gefunden :
Das hepatozelluläre Carcinom, das cholangioläre Carcinom und das Lebercarcinom, das histologisch aus beiden Anteilen gemischt war.
Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Leberkrebs konnten die einzelnen histologischen Typen nicht getrennt untersucht werden.
Insgesamt wurde eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 17 % (± 36 %) gefunden.
Aussagekräftiger ist die mittlere Überlebenszeit von vier Wochen nach Laparotomie wegen eines primären Leberkrebses, was die absolut infauste Prognose dieses seltenen Krebses zeigt.
Es konnten nur 2 Patienten radikal operiert werden.

11.6. Gallenblasencarcinom :

Überlebenskurve aller Patienten :
Untersucht wurden 122 Patienten mit einem Gallenblasencarcinom.
Vielfach beschrieben wurde die im Verhältnis zu anderen malignen Tumoren des Verdauungstraktes (z.B. Coloncarcinom) sehr schlechte Prognose des Gallenblasencarcinoms (55 , 80).

Die 1 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten mußte mit 18 % , die 5 - Jahres - Überlebensrate mit 8,5 % angegeben werden.
Das bedeutete, daß nach einem Jahr nach Operation nur noch etwa ein Fünftel aller Patienten mit Gallenblasencarcinom am Leben war.
Wie beim Magencarcinom wurde die Überlebenskurve aller Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in eine halblogarithmische Darstellung übertragen.
Es zeigte sich eine deutliche Änderung der jährlichen Mortalitätsrate im 2. Jahr nach Operation.
Daraus wurde nach Humphrey et al (42) eine Low - Risk - Group mit 14 % Anteil und einer, größenordnungsmäßig der normalen Bevölkerung vergleichbaren, jährlichen Mortalitätsrate von 10 % , und eine High - Risk - Group mit 86 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 94 % konstruiert.
In der untersuchten Überlebenskurve waren sowohl Patienten, die lokal radikal operiert werden konnten, als auch Patienten, die bei Laparotomie inoperabel waren, enthalten.
Daher lassen sich die beiden Risiko-Gruppen am ehesten so bewerten, daß der Anteil der heilbaren Patienten mit Gallenblasencarcinom an allen diagnostizierten Gallenblasencarcinomen bei etwa 15 % liegt.

Wie hoch der Anteil der wirklich geheilten Patienten an allen lokal radikal operierten Patienten war, konnte nicht ermittelt werden, da die lokal radikal operierte Patientengruppe für Auswertungen dieser Art zu klein war.

Operationsjahr :
Es wurde untersucht, ob sich irgendein hypothetischer prognostischer Faktor (z.B. verbesserte operative Therapie) in den Überlebenskurven der verschiedenen Zeitabschnitte des Erfassungszeitraumes widergespiegelt hatte.
Es konnte aber gezeigt werden, daß sich die Prognose der Patienten, die 1972 bis 1977 an einem Gallenblasencarcinom operiert worden sind, nicht signifikant gegenüber Patienten, die 1958 bis 1962 an derselben Krankheit operiert worden waren , verbessert oder verschlechtert hat.

Radikalität der Operation :
Konnte das Gallenblasencarcinom lokal radikal entfernt werden bei Abwesenheit von nachweisbaren Fernmetastasen, ergab sich eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 66 % und eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 33 % .
Nach fünf Jahren postoperativ waren also noch ein Drittel der radikal operierten Patienten am Leben.
Da aber nur etwa ein Viertel aller Patienten mit einem Gallenblasencarcinom noch radikal operiert werden konnte, ist die Prognose insgesamt sehr schlecht.
Mußte Tumorgewebe in situ belassen werden, oder konnte die Operation nur noch als Probelaparotomie beendet werden, war die Prognose absolut infaust.

Histologischer Typ und Differenzierung des Carcinoms :
Das Gallenblasencarcinom wurde histologisch in ein Adenocarcinom, ein Mischtypcarcinom und in ein

undifferenziertes Carcinom eingeteilt.
Das Adenocarcinom und das Mischtypcarcinom unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Prognose, während das undifferenzierte Carcinom prognostisch signifikant schlechter war.
Die Überlebenskurven des Adenocarcinoms und des Mischtypcarcinoms überschnitten sich, so daß der Logrank-Test auf Signifikanz insgesamt vorsichtig zu bewerten ist.

Eine bessere Unterteilung in verschiedene prognostische Gruppen ergab die Unterteilung des Gallenblasencarcinoms aufgrund des Differenzierungsgrades in gut ausdifferenziert, mäßig differenziert und gering bzw. entdifferenziert.
Prognostisch signifikant besser war das gut ausdifferenzierte Gallenblasencarcinom als das mäßig differenzierte Carcinom, während das gering differenzierte bzw. entdifferenzierte Carcinom die schlechteste Prognose hatte.

Klinisches Stadium des Gallenblasencarcinoms :
Abhängig vom klinischen Stadium, in dem sich eine Patientengruppe befand, konnte eine unterschiedliche Prognose gefunden werden.
Während in den klinischen Stadien 1 und 2 noch eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 32 % ermittelt werden konnte, betrug sie im klinischen Stadium nur 8 % .
Im klinischen Stadium 4 waren die 1 - Jahres - und 5 - Jahres - Überlebensraten nicht signifikant von 0 % verschieden.

Die Radikalität der Operation war abhängig vom klinischen Stadium zum Zeitpunkt der Operation.
Der prognostische Faktor Radikalität konnte aber nicht unabhängig vom prognostischen Faktor klinisches Stadium untersucht werden, da die zu bildenden Untergruppen

eine zu geringe Anzahl an Patienten hätten.

Insgesamt war die Prognose des Gallenblasencarcinoms sehr schlecht.
Selbst bei radikaler Operation sowie den klinischen Frühstadien 1 und 2 überlebten nur etwa ein Drittel der Patienten fünf Jahre.
Als prognostische Faktoren konnten die Radikalität der Operation, der Differenzierungsgrad sowie das klinische Stadium des Gallenblasencarcinoms bestätigt werden.
Mit Hilfe der halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve aller Patienten mit einem Gallenblasencarcinom konnten eine High-Risk-Group und eine Low-Risk-Group von Patienten ermittelt werden.
Eine deutliche Änderung der jährlichen Mortalitätsrate ergab sich im zweiten Jahr nach Operation.
Die Patienten in der Low-Risk-Group waren mit 14 % deutlich in der Minderzahl.
Worin sich diese beiden prognostisch unterschiedlichen Patientengruppen unterschieden, konnte aufgrund der retrospektiven Daten nicht ermittelt werden.

11.7. Gallengangscarcinom :

Es wurden 57 Patienten mit einem nachgewiesenen Carcinom der extrahepatischen Gallengänge auf ihre Überlebenszeit untersucht.
Eine klinische Stadieneinteilung lag nicht vor und wird von der UICC (100) auch nicht angegeben, so daß das klinische Stadium nicht als prognostischer Faktor untersucht werden konnte.
In wieweit eine lokal radikale Operation einen Einfluß auf die Überlebenszeit hatte, konnte nicht festgestellt werden, da nur zwei Patienten lokal radikal operiert werden konnten (2 Papillencarcinome) , und nur vier Patienten palliativ tumorektomiert werden konnten.
In allen anderen Fällen beschränkte sich der Operateur auf symptomatische Maßnahmen.

Daraus ergab sich die beobachtete Überlebenskurve aller 57 Patienten mit einem Gallengangscarcinom, die eine
1 - Jahres - Überlebensrate von 8 % und eine
5 - Jahres - Überlebensrate von 4 % aufwies.
Die mittlere Überlebenszeit betrug nur 3 Wochen.

Das Carcinom der extrahepatischen Gallengänge war neben dem primären Leberkrebs das prognostisch ungünstigste Carcinom des Magen-Darm-Traktes.

11.8. Pankreascarcinom :

Überlebenskurve aller Patienten :
Es wurden 130 Patienten mit einem Pankreascarcinom auf ihre Überlebenszeit untersucht.
Die Überlebenskurve aller Patienten ergab eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 13,7 % und eine 2 - Jahres - Überlebensrate von 4,8 % . Die mittlere Überlebenszeit betrug lediglich 64 Tage post operationem.
Es konnten nur 10 Patienten lokal radikal operiert werden, und nur bei weiteren 6 Patienten wurde eine palliative Pankreascarcinomrsektion durchgeführt.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Laparotomie in der Regel in einem von der Ausdehnung des Carcinoms und/oder dem Allgemeinzustand her inoperablen Zustand. Hinzu kam, daß für die möglicherweise lokal radikale, partielle Duodenopankreatektomie eine Operationsletalität von 20 % angegeben wurde (37) .

Radikalität der Operation :
Trotz der geringen Anzahl der lokal radikal und palliativ operierten Patienten konnte eine signifikant bessere Überlebenskurve der lokal radikal operierten Patientengruppe gegenüber den palliativ und symptomatisch operierten Patienten nachgewiesen werden bei allerdings sehr großen Vertrauensintervallen.
Durch eine lokal radikale Operation konnte eine deutliche, durchschnittliche Lebensverlängerung erreicht werden.
Die mittlere Überlebenszeit bei radikaler Operation betrug etwa 500 Tage, bei nicht radikaler und symptomatischer Operation etwa 60 Tage.
Ob eine lokal radikale Operation durchgeführt werden konnte, war allerdings von verschiedenen Faktoren, vor allem von der Ausdehnung des Tumors abhängig.

Operationsjahr :
Besonders seit 1968 wurde versucht, durch radikale oder palliative, ausgedehnte Pankreasteilresektionen die Prognose des Pankreascarcinoms zu verbessern.
So wurden von 1968 bis 1977 13 große Pankreasteilresektionen oder Pankreatektomien durchgeführt im Gegensatz zu 3 Operationen dieser Art von 1958 bis 1967 im untersuchten Krankengut.

Es zeigte sich aber keine signifikante Verbesserung der Prognose des Pankreascarcinoms im Zeitraum von 1958 bis 1977.
Allerdings war die Anzahl großer, resezierender Operationen am Pankreas (16 Operationen) im Verhältnis zu der großen Anzahl der Laparotomien mit symptomatischen Maßnahmen (114 Operationen) sehr gering.
Es zeigte sich aber eine Verbesserung der Überlebensraten der 1973 bis 1977 operierten Patienten gegenüber den früher Operierten im Zeitraum ab 2 Jahre postoperativ.

Histologischer Typ und Differenzierung des Pankreascarcinoms :
Wie bei den anderen untersuchten Carcinomen des Magen-Darm-Traktes konnte das Pankreascarcinom histologisch in ein Adenocarcinom, ein Mischtypcarcinom und ein undifferenziertes Carcinom unterteilt werden.
Der Differenzierungsgrad des Carcinoms wurde nach dem histologischen Befund als gut differenziert, mäßig differenziert oder entdifferenziert bewertet.
Insgesamt ergab sich keinerlei Einfluß der oben genannten Kriterien auf die Prognose des Pankreascarcinoms.

Klinisches Stadium :
Die Ausdehnung des Pankreascarcinoms, durch das klinische Stadium festgelegt, beeinflußte signifikant die Prognose.

Im lokal begrenzten Stadium 1 und 2 konnte eine
1 - Jahres - Überlebensrate von 50 % und eine
2 - Jahres - Überlebensrate von 30 % ermittelt werden.
Im fortgeschrittenen klinischen Stadium 3 lag die
1 - Jahres - Überlebensrate bei 21 % und die 2 - Jahres - Überlebensrate bei 10 % .
Bei nachgewiesenen Fernmetastasen betrug die 1 - Jahres - Überlebensrate nur 6,6 % , nach 2 Jahren war kein Patient mehr am Leben.

Die Diagnose eines Pankreascarcinoms bedeutete für einen Patienten eine infauste Prognose.
Kein Patient überlebte 5 Jahre.
In der Regel war der Tumor inoperabel bei Diagnosestellung.
Die palliative Therapie erbrachte keine Lebensverlängerung.
Die radikale, operative Therapie durch große, resezierende Operationen zeigte zwar eine wesentliche Verbesserung der Prognose, doch lagen auch hier keine Ergebnisse von Langzeitüberlebern vor. Daher war eine Aussage über den Wert einer solchen Therapie nicht möglich.

11.9. Colonkrebs :

Überlebenskurve aller Patienten :
Untersucht wurden 570 Patienten mit einem Colonkrebs.
Die 1 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten betrug 62,1 % , die 5 - Jahres - Überlebensrate 35,6 % und die 10 - Jahres - Überlebensrate 25,3 % .
Die mittlere Überlebenszeit wurde mit 2 Jahren ermittelt.
In vergleichbaren Untersuchungen wurde die 5 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten mit 36 % bis 40 % angegeben (41).
In der nationalen Studie des American Collage of Surgeons wurden über 38 000 Fälle von Coloncarcinom untersucht und eine "over all" 5 - Jahres - Überlebensrate von 36 % gefunden (27).

In der halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve aller 570 Patienten zeigte sich eine Änderung der jährlichen Mortalitätsrate im vierten postoperativen Jahr.
Daraus ließen sich zwei, in ihrer Prognose unterschiedliche Patientengruppen ermitteln;
eine Low-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 50 % und einer, der vergleichbaren Normalbevölkerung angenäherten, jährlichen Mortalitätsrate von 6,5 % ;
und eine High-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 50 % und einer jährlichen Mortalitätsrate von 65 % .
In der Überlebenskurve der 570 Patienten waren sowohl kurativ operierte Patienten enthalten, als auch bei Laparotomie inoperable Patienten.
Die untersuchte Patientengruppe war also sehr heterogen.
Es ist daher zu vermuten, daß die palliativ und symptomatisch operierten Patienten mehr der High-Risk-Group zugehören, während die Low-Risk-Group eher aus den kurativ operierten Patienten besteht.

Lokal radikal operierte Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Colons :
Um eine homogenere Patientengruppe zu erhalten, wurde die Überlebenskurve der lokal radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom in gleicher Weise in halblogarithmischer Darstellung untersucht.
Es ergaben sich wiederum zwei Risikogruppen :
Eine High-Risk-Group mit 25 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 44 % und eine Low-Risk-Group mit 75 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 6 %, entsprechend einer annähernd gleichen Mortalität der Normalbevölkerung (42).
Die Interpretation für das Vorhandensein zweier Risikogruppen ist noch Mutmaßung (42).
Humphrey et al (42) vermuten, daß die High-Risk-Group aus den Patienten besteht, bei denen sich schon unentdeckte Metastasen zum Zeitpunkt der Operation etabliert haben, während bei den Patienten der Low-Risk-Group die Krebserkrankung noch lokalisiert ist.
Aber auch das Bestehen eines maligneren Typs und eines benigneren Typs eines Coloncarcinoms konnte nicht ausgeschlossen werden (42) .
Wenn die Rückkehr der jährlichen Mortalitätsrate zu der der Normalbevölkerung als Definition für Heilung angenommen wird, dann konnten im eigenen Krankengut durch eine lokal radikale Operation bei Abwesenheit von nachweisbaren Fernmetastasen etwa drei Viertel dieser Patienten geheilt werden.

Operationsjahr :
Das Operationsjahr hatte keinen Einfluß auf die Prognose des Coloncarcinoms.
Zwar zeigte die Patientengruppe, die 1973 bis 1977 operiert worden ist, eine leicht bessere Überlebenskurve als die anderen drei Patientengruppen aus den früheren

Zeitabschnitten, doch war diese Verbesserung nicht signifikant.
Bestätigt wird dies von Hughes (41) , der ebenfalls keinerlei Verbesserung in der Prognose des Dickdarmcarcinoms von 1950 bis 1970 fand.

Radikalität :
Die Radikalität der Operation war abhängig von der Ausdehnung und somit vom klinischen Stadium des Coloncarcinoms.
Wenn lokal radikal operiert werden konnte, war die 5 - Jahres - Überlebensrate : 54,8 % und die 10 - Jahres - Überlebensrate : 38,7 % .
War nur noch eine palliative Entfernung des Tumors möglich, lag die 5 - Jahres - Überlebensrate bei 12,3 % .
War das Coloncarcinom inoperabel und wurden nur noch symptomatische Maßnahmen intraoperativ durchgeführt, lag die 5 - Jahres - Überlebensrate bei 1,2 % .

Histologischer Typ :
Das Coloncarcinom war ganz überwiegend ein Adenocarcinom. Dennoch konnte die Histologie selten auch einen gemischten Zelltyp, teils adenoid, teils solide differenziert, oder einen undifferenzierten Zelltyp zeigen. Genaue Vergleiche der Überlebenskurven mußten aber vorsichtig bewertet werden, da die Patientengruppen mit einem Mischtypcarcinom und einem undifferenzierten Carcinom zahlenmäßig so gering waren.

Differenzierungsgrad :
Differenzierungsgrad und histologischer Typ des Coloncarcinoms hingen zusammen, denn das undifferenzierte Carcinom war als entdifferenziert, das Mischtypcarcinom in der Regel als mäßig differenziert und die meisten Adenocarcinom nach dem histologischen Befund als

gut ausdifferenziert eingestuft worden.
So wurde eine ähnliche Verteilung der Überlebenskurven gefunden wie bei der Untersuchung des histologischen Typs.
Das gut ausdifferenzierte Carcinom hatte eine signifikant bessere Prognose als das mäßig oder das gering differenzierte Carcinom.

Klinisches Stadium :
Das klinische Stadium war in Zusammenhang mit der Radikalität der Operation der wichtigste prognostische Faktor des Coloncarcinoms.
Im Frühstadium (Klinisches Stadium 1) wurde eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 65,8 % und eine 10 - Jahres - Überlebensrate von 54,5 % erreicht.
Im noch lokalisierten Stadium (Klinisches Stadium 2) betrug die 5 - Jahres - Überlebensrate 49,8 % , die 10 - Jahres - Überlebensrate 33,9 % .
Im regionalen Stadium (Klinisches Stadium 3) konnte die 5 - Jahres - Überlebensrate noch mit 34,8 % , die 10 - Jahres - Überlebensrate mit 22,2 % angegeben werden.
Nur das generalisierte Stadium (Klinisches Stadium 4) war prognostisch so infaust, daß die 5 - Jahres - Überlebensrate mit 1.7 % angegeben werden mußte.
10 Jahre postoperativ lebte kein Patient mehr mit diesem Stadium.
Sowohl die angegebenen Überlebensraten als auch die Verteilung der Überlebenskurven wurden in der Literatur bestätigt.
Die nationale Studie des American Collage of Surgeons (27) mit der größten Anzahl von untersuchten Patienten mit Coloncarcinom (38 621 Patienten) ermittelten folgende 5 - Jahres - Überlebensraten :
Für das lokalisierte Stadium (entsprechend dem klinischen Stadium 1 und 2) : 57,2 % ,

für das regionale Stadium (Klinisches Stadium 3) : 36,6 %,
für das generalisierte Stadium (Klinisches Stadium 4)
: 3,5 % . (27)
Annähernd gleiche Überlebensraten und Überlebenskurven zeigten auch Gill und Morris (32) und Wood et al (106).

Insgesamt war die Prognose des Coloncarcinoms die beste aller untersuchten Krebse des Magen-Darm-Traktes.
Besonders die Radikalität der Operation und das klinische Stadium des Coloncarcinoms haben sich als gute prognostische Faktoren bestätigt.
Eine Verbesserung der Prognose im Erfassungszeitraum konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

11.10. Rectumkrebs :

Überlebenskurve aller Patienten :
610 Patienten mit einem Rectumkrebs wurden auf ihre Überlebensdaten untersucht.
Die 1 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten betrug 58,1 % , die 5 - Jahres - Überlebensrate 25,8 % und die 10 - Jahres - Überlebensrate 18,8 % .
Die mittlere Überlebenszeit wurde mit 1,5 Jahren ermittelt.

Die Überlebenskurve aller Patienten im halblogarithmischen Maßstab zeigte ein ähnliches Verhalten wie beim Colonkrebs mit zwei unterschiedlichen Risikogruppen.
Die Low-Risk-Group hatte einen Anteil von 40 % an allen Patienten und eine jährliche Mortalitätsrate von 8 % , die High-Risk-Group einen Anteil von 60 % und eine jährliche Mortalitätsrate von 59 % .
Der Anteil der Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko war deutlich höher als beim Colonkrebs.

Lokal radikal operierte Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Rectums :
Wie beim Coloncarcinom wurde die Gruppe der lokal radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Rectums gesondert untersucht.
Hier ergab sich eine Low-Risk-Group mit 60 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 7 % und eine High-Risk-Group mit 40 % Anteil und einer jährlichen Mortalitätsrate von 50 % .
Humphrey et al (42) gaben für das radikal operierte Adenocarcinom des Colons und des Rectums ebenfalls zwei Risikogruppen an :

- Eine Low-Risk-Group , 69 % Anteil ,
  jährliche Mortalitätsrate 8,3 % ,
- Eine High-Risk-Group , 31 % Anteil ,
  jährliche Mortalitätsrate 47,2 % . (42)

Humphrey et al (42) trennten leider nicht das Coloncarcinom von dem Rectumcarcinom.
Dennoch stimmte seine Untersuchung des colorectalen Carcinoms erstaunlich genau mit der eigenen Untersuchung der Risikogruppen des Coloncarcinoms und des Rectumcarcinoms überein.

Der Anteil der zu einer normalen jährlichen Mortalitätsrate zurückgekehrten Patientengruppe, die nach der Definition von Humphrey et al (42) als vom Carcinom geheilt betrachtet werden konnte, war mit 40 % aller Patienten und 60 % aller radikal operierten Patienten relativ hoch. Das bestätigte die nicht schlechte Prognose des Rectumcarcinoms im Vergleich zu anderen Abdominalkrebsen (z.B. Magencarcinom).

Genaue Unterschiedungsmerkmale der Risikogruppen konnten aufgrund der vorliegenden retrospektiven Daten nicht angegeben werden.

Operationsjahr :
Es konnte insgesamt kein signifikanter Einfluß des Operationsjahres auf die Prognose des Rectumcarcinoms nachgewiesen werden.
Die 1973 bis 1977 operierten Patienten hatten eine leicht bessere Prognose besonders gegenüber den 1968 bis 1972 operierten Patienten, doch lief die Überlebenskurve der 1958 bis 1962 operierten Patienten schon so günstig wie die der 1973 bis 1977 Operierten.

Art der Operation :
Es wurden vier Arten der Operation am Rectumcarcinom miteinander verglichen.

1. Transanale Entfernung eines beginnenden Rectumcarcinoms (pT : 1)
2. Anteriore Rectumresektion
3. Abdomino-perineale Rectumexstirpation
4. Laparotomie (Keine Entfernung des Primärtumors)

Die Transanale Tumorexstirpation hatte die günstigste Prognose aller untersuchten Operationsarten, da ausschließlich ein Rectumcarcinom im Frühstadium operiert worden war.
Die Anteriore Rectumresektion und die Abdomino-perineale Rectumexstirpation zeigten in ihren Überlebenskurven keinerlei signifikante Unterschiede, verhielten sich also prognostisch insgesamt gleichwertig.
Die Operationsmortalität der Anterioren Rectumresektion war um die Hälfte geringer als die der Abdomino-perinealen Rectumexstirpation. Auch zeigte sich eine deutlich bessere Überlebenskurve der Patienten mit Anteriorer Resektion in den ersten 5 Jahren postoperativ, doch glich sich dies später wieder aus.
Die nur laparotomierten Patienten ohne Entfernung des Primärtumors (z.B. lediglich Anlage eines Kunstafters) zeigten eine sehr ungünstige Prognose; sie hatten in der Regel auch ein weit fortgeschrittenes Carcinom oder waren in einem sehr schlechten Allgemeinzustand.
Hughes (41) fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Prognose der Anerioren Resektion und der Abdomino-perinealen Exstirpation.
Demgegenüber standen zwei Arbeiten von Gill und Morris (32) und Enker, Laffer und Block (26) , die jeweils eine signifikant bessere Überlebenskurve für die durch eine Anteriore Rectumresektion operierten Patienten

fanden.
Sie konnten die Erklärung dafür aber dadurch liefern, daß mehr Patienten mit weiter fortgeschrittenem Rectumcarcinom Abdomino-perineal rectumexstirpiert wurden, und daher die Prognose schlechter war.

Radikalität :
Die Radikalität der Operation zeigte sich als ein guter prognostischer Faktor.
Sie hing hauptsächlich von der Ausdehnung des Rectumcarcinoms (Klinisches Stadium) ab, denn z.B. bei intraoperativ nachweisbaren Lebermetastasen konnte man keine Tumorresektion mehr als radikal bezeichnen.

Wenn aber lokal radikal operiert werden konnte bei Abwesenheit von nachweisbaren Fernmeastasen, dann war die
1 - Jahres - Überlebensrate 75,3 % und die
5 - Jahres - Überlebensrate 38,6 % .
Beim palliativ resezierten oder exstirpierten Rectumcarcinom betrug die 1 - Jahres - Überlebensrate 48,0 % und die 5 - Jahres - Überlebensrate 12,4 % .
Wurde das Rectumcarcinom nicht entfernt (Symptomatische Operation), betrug die 1 - Jahres - Überlebensrate 21,9 % und die 5 - Jahres - Überlebensrate 2,1 % .

Histologischer Typ und Differenzierung des Rectumcarcinoms :
In der Regel war das Rectumcarcinom histologisch ein Adenocarcinom, selten einmal ein Mischtypcarcinom oder ein undifferenziertes Carcinom.
In der histologischen Differenzierung war es fast immer gut ausdifferenziert, gelegentlich mäßig oder entdifferenziert.
Die signifikant beste Prognose hatte das gut ausdifferenzierte Adenocarcinom des Rectums.

Das Mischtypcarcinom und das undifferenzierte Carcinom sowie das mäßig differenzierte und das entdifferenzierte Carcinom unterschieden sich nicht in ihrer schlechten Prognose.

Klinisches Stadium :
Als ein sehr guter prognostischer Faktor erwies sich das klinische Stadium des Rectumcarcinoms.
Im Frühstadium, im klinischen Stadium 1 , wurde eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 58,6 % und eine 10 - Jahres - Überlebensrate von 41,5 % erreicht.
Im noch lokalisierten Stadium, im klinischen Stadium 2 , betrug die 5 - Jahres - Überlebensrate 32,8 % , die 10 - Jahres - Überlebensrate 23,7 % .
Im regionalen Stadium, im klinischen Stadium 3 , konnte die 5 - Jahres - Überlebensrate nur noch mit 14,8 % , die 10 - Jahres - Überlebensrate mit 11,8 % angegeben werden.
Im gereralisierten Stadium , im klinischen Stadium 4 , betrug die 5 - Jahres - Überlebensrate 3 % .

Wood et al (106) gaben nach dem TNM - System folgende 5 - Jahres - Überlebensraten für die vier klinischen Stadien an : Klinisches Stadium 1 : 71 %
Klinisches Stadium 2 : 57 %
Klinisches Stadium 3 : 25 %
Klinisches Stadium 4 : 7 % . (106)

Vergleiche mit Literaturangaben waren gerade beim Rectumcarcinom überaus schwierig, da vielfach noch das von Dukes (23) empfohlene Schema für die Ausdehnung des Rectumcarcinoms verwendet wurde.
Auch waren die angegebenen Überlebensraten sehr stark abhängig von den Ein- und Ausschlußkriterien der jeweiligen Autoren für die Überlebenskurven. Vielfach wurde z.B. die Operationsmortalität aus der Berechnung der Überlebenskurve ausgeschlossen, obwohl die Prognose

dadurch beeinflußt wird.
Allgemein wurde das klinische Stadium als guter prognostischer Faktor bestätigt (1 , 2 , 26 , 32 , 64 , 81).

Insgesamt war die Prognose des Rectumcarcinoms schlechter als die des Coloncarcinoms.
Die Art der Operation, Anteriore Rectumresektion oder Abdomino-perineale Rectumexstirpation, hatte keinen Einfluß auf die Prognose, obwohl die Abdomino-perineale Rectumexstirpation eine höhere Operationsmortalität hatte.
Die Radikalität der Operation aber erwies sich wie das klinische Stadium des Rectumcarcinoms als guter prognostischer Faktor.

Analcarcinom :

Gesondert untersucht wurden 28 Patienten mit einem Plattenepithelcarcinom des Anus und des Analkanals.
Es konnte eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 74 % und eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 29 % aller Patienten ermittelt werden.
Die Prognose unterschied sich nicht wesentlich von der des Rectumcarcinoms, durch die große mögliche Streubreite aufgrund der geringen Patientenanzahl beim Analcarcinom war ein Vergleich aber nur beschränkt möglich.
Die Prognose des Analcarcinoms war aber vergleichsweise schlecht, wenn man bedachte, daß praktisch jedes Analcarcinom durch einfache klinische Untersuchung diagnostiziert werden konnte.

12. ZUSAMMENFASSUNG :

Magenkrebs :
Es wurden 1384 Patienten mit einem Magenkrebs in dem Zeitraum von 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht.
Die 5 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten betrug 14,9 % .
In einer halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve aller Patienten fand sich eine zweimalige, deutliche Änderung der jährlichen Mortalitätsrate.
Daraus ließen sich drei in ihrer Prognose unterschiedliche Patientengruppen ermitteln, eine Low-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 20 % , eine Mid-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 28 % und eine High-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 52 % .
In der halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve der radikal operierten Patientengruppe mit einem Adenocarcinom des Magens wurden zwei unterschiedliche Risikogruppen, eine Low-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 60 % und eine High-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 40 % , gefunden.
Die Low-Risk-Group hatte eine der entsprechenden Normalbevölkerung annähernd gleiche jährliche Mortalitätsrate. Humphrey et al (42) definierten diese Patientengruppe als vom Krebs geheilt.
Nach dieser Definition waren daher 60 % aller lokal radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Magens auch wirklich von ihrem Magencarcinom geheilt, während 40 % trotz radikaler Operation später in der Regel am Magencarcinom starben.
Eine nähere Spezifikation der unterschiedlichen Risikogruppen und der Ursache für ihre Entstehung konnte aufgrund der vorliegenden, retrospektiven Daten nicht

angegeben werden.

Trotz operativer Therapie war die Prognose des fortgeschrittenen Magencarcinoms sehr schlecht.
Eine Verbesserung der Prognose der Magenkrebspatienten in den untersuchten 20 Jahren konnte nicht signifikant nachgewiesen werden, wenngleich sich in den letzten Jahren eine Verbesserung der Prognose andeutete.
Auch durch eine Hinwendung der operativen Therapie zur radikaleren und ausgedehnteren Resektion in den letzten Jahren konnte keine Verbesserung der Prognose erreicht werden.
Die Operation nach Billroth 1 zeigte unabhängig vom klinischen Stadium des Magencarcinoms die signifikant beste Prognose in der Überlebenskurve und in der Operationsmortalität.
Die Japaner haben durch ihre Vorsorgeuntersuchungen besonders auf endoskopischem Gebiet einen Anteil von fast 30 % Magenfrühcarcinomen an allen Magencarcinomen erreicht und dadurch die Prognose des Magencarcinoms insgesamt verbessert (52).
Im eigenen Krankengut lag der relative Anteil der Magenfrühcarcinome bei 4,1 % , die 5 - Jahres - Überlebensrate bei 72 % .

Dünndarmkrebs :
Es konnten nur 19 Patienten mit einem Dünndarmkrebs im Erfassungszeitraum von 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht werden.
Die 5 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten betrug 32 % .
Weitere Aussagen waren aufgrund der geringen Anzahl von Patienten nicht möglich.

Leberkrebs :
Es konnten 19 Patienten mit einem primären Leberkrebs im Erfassungszeitraum von 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht werden.
Es konnten nur 2 Patienten radikal operiert werden.
Dementsprechend betrug die 1 - Jahres - Überlebensrate 17 % und die mittlere Überlebenszeit 4 Wochen.

Gallenblasencarcinom :
Es wurden 122 Patienten mit einem Gallenblasencarcinom in dem Zeitraum von 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht.
Insgesamt war die Prognose des Gallenblasencarcinoms sehr schlecht, die 5 - Jahres - Überlebensrate betrug 8,5 % .
Mit Hilfe der halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve aller Patienten konnten eine High-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 86 % und eine Low-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 14 % ermittelt werden.
Die Patienten in der Low-Risk-Group waren mit 14 % deutlich in der Minderzahl.
Als prognostische Faktoren konnten die Radikalität der Operation, der Differenzierungsgrad sowie das klinische Stadium des Gallenblasencarcinoms bestätigt werden.
Selbst bei radikaler Operation sowie den klinischen Frühstadien 1 und 2 überlebten nur etwa ein Drittel der Patienten fünf Jahre.

Gallengangscarcinom :
Es wurden 57 Patienten mit einem nachgewiesenen Carcinom der extrahepatischen Gallengänge aus den Jahren 1958 bis 1977 auf ihre Überlebenszeit untersucht.
Es konnten nur 2 Patienten lokal radikal operiert werden.

Daher ergab sich eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 8 % und eine mittlere Überlebenszeit von nur 3 Wochen.
Das Carcinom der extrahepatischen Gallengänge war neben dem primären Leberkrebs das prognostisch ungünstigste Carcinom des Magen-Darm-Traktes, das in dieser Arbeit untersucht wurde.

Pankreascarcinom :
Es wurden 130 Patienten mit einem Pakreascarcinom aus den Jahren 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht. Es konnten nur 10 Patienten lokal radikal operiert werden. Es konnte daher nur eine 1 - Jahres - Überlebensrate von 13,7 % und eine 2 - Jahres - Überlebensrate von 4,8 % aller Patienten ermittelt werden. Die mittlere Überlebenszeit betrug 64 Tage post operationem.
Kein Patient überlebte 5 Jahre die Diagnose.
In der Regel war der Tumor inoperabel bei Diagnosestellung.
Die palliative Therapie erbrachte keine Lebensverlängerung.
Die radikale, operative Therapie durch große, resezierende Operationen zeigte zwar eine wesentliche Verbesserung der Prognose, doch lagen auch hier keine Ergebnisse von Langzeitüberlebern vor.

Colonkrebs :
Es wurden 570 Patienten mit einem Colonkrebs aus den Jahren 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht.
Die 5 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten betrug 35,6 % .
Mit Hilfe der halblogarithmischen Darstellung der Überlebenskurve aller Patienten konnten eine Low-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 50 % und eine High-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 50 %

ermittelt werden.
In der homogeneren Patientengruppe der lokal radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Colons wurden mit dem selben Verfahren ebenfalls zwei prognostisch unterschiedliche Risikogruppen gefunden. Die High-Risk-Group hatte einen relativen Anteil von 25 % und eine jährliche Mortalitätsrate von 44 % , die Low-Risk-Group einen relativen Anteil von 75 % und eine jährliche Mortalitätsrate von 6 % .
Humphrey et al (42) vermuteten, daß die High-Risk-Group aus den Patienten besteht, bei denen sich schon unentdeckte Metastasen zum Zeitpunkt der Operation etabliert haben, während bei den Patienten der Low-Risk-Group die Krebserkrankung noch lokalisiert ist.
Irgendwelche Kriterien, durch die der einzelne Patient in die eine oder andere Gruppe eingestuft werden kann, konnten weder in der eigenen Arbeit noch bei Humphrey et al (42) gefunden werden.

Insgesamt war die Prognose des Coloncarcinoms die beste aller untersuchten Krebse des Magen-Darm-Traktes. Besonders die Radikalität der Operation und das klinische Stadium des Coloncarcinoms haben sich als gute prognostische Faktoren bestätigt.
Eine Verbesserung der Prognose im Erfassungszeitraum von 1958 bis 1977 konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

Rectumkrebs :
Es wurden 610 Patienten mit einem Rectumkrebs aus den Jahren 1958 bis 1977 auf ihre Überlebensdaten untersucht. Die 5 - Jahres - Überlebensrate aller Patienten betrug 25,8 % .
Die Überlebenskurve aller Patienten im halblogarithmischen

Maßstab zeigte ein ähnliches Verhalten wie beim Colonkrebs mit zwei unterschiedlichen Risikogruppen.
Bei der homogenen Gruppe der radikal operierten Patienten mit einem Adenocarcinom des Rectums ergab sich eine High-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 40 % und einer jährlichen Mortalitätsrate von 50 % , und eine Low-Risk-Group mit einem relativen Anteil von 60 % und einer jährlichen Mortalitätsrate von 7 % .
Diese beiden Risikogruppen stimmten mit denen von Humphrey et al (42) angegebenen überein.

Insgesamt war die Prognose des Rectumcarcinoms schlechter als die des Coloncarcinoms.
Es konnte keine signifikante Verbesserung der Prognose im Laufe des Erfassungszeitraumes nachgewiesen werden, doch verlief die Überlebenskurve der 1973 bis 1977 operierten Patienten etwas günstiger als die der früher operierten Patienten.
Die Art der Operation hatte keinen Einfluß auf die Prognose.
Die Anteriore Rectumresektion und die Abdomino-perineale Rectumexstirpation zeigten in ihren Überlebenskurven keinerlei signifikante Unterschiede, verhielten sich also prognostisch gleichwertig.
Die Radikalität der Operation und das klinische Stadium erwiesen sich als gute prognostische Faktoren.

13. LITERATURVERZEICHNIS

1 ABRAMS JS : Clinical Staging of Rectal Cancer. (1980) Am J Surg 139 , 539-543

2 AKWARI OE ; KELLY KA (1980) : Anterior Resection for Adenocarcinoma of the Distal Large Bowel. Am J Surg 139 , 88-94

3 ALPERT E ; ISSELBACHER K J (1980) : Tumors of the Liver. 1484-1486 in : Harrison's : Principles of Internal Medicine , 9. Aufl. Int. Student Edition , McGraw-Hill Kogakusha LTD , Tokyo

4 BAUER KH (1963) : Das Krebsproblem. 2. Aufl., Springer , Berlin, Heidelberg, New York

5 BEAHRS O ; RUBIN P ; CARR D (1977) : Toward a Unified TNM Staging System. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2 , 1185-1189

6 BEART RW ; VAN HEERDEN JA ; BEAHRS OH (1978) : Evolution in the Pathologic Staging of Carcinoma of the Colon. J Surg Gynecol Obstet 146 , 257-259

7 BERMAN C (1951) : Primary Carcinoma of the Liver : A Study in Incidence, Clinical Manifestations, Pathology and Etiology. Lewis , London

8 BETZLER M (1979) : Kolorectale Karzinome : Eine Herausforderung. Münch Med Wschr 121 , 611

9 BITTNER R ; BEGER HG ; KRAAS E ; GOEGLER H (1978) : Magencarcinomchirurgie auch bei über 70-Jährigen? Langenbecks Arch Chir 344 , 293-307

10 BRESLOW N E (1975) : Analysis of Survival Data under the Proportional Hasards Model. Int Statistic Rev 43 , 45

11 BUCHHOLTZ TW ; WELCH CE ; MALT RA (1978) : Clinical Correlates of Resectability and Survival in Gastric Carcinoma. Ann Surg 188 , 711-715

12 CERNEY CI ; WALLACE RB (1955) : Carcinoma of the Pankreas, a Review of 160 Cases. Pract Digest Treat 6 , 1370

13 COHEN J ; DAVIS N (1975) : Large Bowel Cancer : A Retrospective Study of 635 Cases. Med J of Australia 1 , 437-440

14 CORMAN ML ; VEIDENHEIMER MC ; COLLER JA (1979) : Colorectal Carcinoma : A Decade of Experience at the Lahey Clinic. Dis Colon Rectum 22 , 477-479

15 CUBILLA AL ; FITZGERALD PJ ; FORTNER JG (1978) : Pancreas Cancer - Duct Cell Adenocarcinoma : Survival in Relation to Site, Size, Stage and Type of Therapy. J Surg Oncol 10 , 465-482

16 DAHN K ; REHNER M (1975) : Das Karzinom im operierten Magen. G. Thieme , Stuttgart

17 DENCK H ; PRIDUN N (1978) : Zur Prognose des Kardiacarcinoms. Onkologie 1 , 197-200

18 DENIOX PF (1944) : Bull Int Nat Hyg (Paris) 1 , 69

19 DENIOX PF (1944) : Bull Int Nat Hyg (Paris) 52 , 82

20 DESCH-ENES L ; FABIA J ; DOUVILLE Y ; DUFOUR C (1978) : Survival in Colorectal Cancer. Can J Surg 21 , 254-256

21 DICK W ; DORTEMANN J (1965) : Die Behandlung hochsitzender maligner Gallengangsstenosen. Langenbecks Arch Klin Chir 311 , 83

22 DORMAN JE ; FLOYD CE ; COHN I (1967) : Malignant Neoplasmas of the Small Bowel. Am J Surg 113 , 131

23 DUKES CE (1932) : The Classification of Cancer of the Rectum. Am J Pathol Bacteriol 35 , 323

24 DUKES CE (1949) : The surgical Pathology of Rectal Cancer. J Clin Pathol 2 , 95

25 EBERT P ; ZUIDEMA GD (1965) : Primary Tumors of the small Intestine. Arch Surg 31 , 452

26 ENKER WE ; LAFFER UT ; BLOCK GE (1979) : Enhanced Survival of Patients with Colon and Rectal Cancer is based upon wide anatomic Resection. Ann Surg 190 , 350-360

27 EVANS JT ; VANA J ; ARONOFF BL ; BAKER HW ; MURPHY GP (1978) : Management and Survival of Carcinoma of the Colon: Results of a National Survey by the American Collage of Surgeons. Ann Surg 188 , 716-720

28 FREUND H ; LAVI A ; PFEFFERMANN R ; DURST A L (1978) :Primary Neoplasms of the Small Bowel. Am J Surg 135 , 757-759

29 GABRIEL W B ; DUKES C ; BUSSEY JR (1935) : Lymphatic Spread in Cancer of the Rectum. Brit J Surg 23 , 395

30 GEMSENJÄGER E (1979) : Stadieneinteilung nach Dukes und deren Modifikationen bei Rectum- und Kolonkarzinom. Praxis 68 , 966-970

31 GIEDL J (1980) : Klinische Bedeutung der histologischen Typenbestimmung beim Magenkrebs. Münch Med Wschr 122 , 205-208

32 GILL PG ; MORRIS PJ (1978) : The Survival of Patients with Colorectal Cancer treated in a Regional Hospital. Brit J Surg 65 , 17-20

33 GLASSER M ; ROSENBERG MZ ; GAITO R (1979) : Widespread Adenocarcinoma of the Colon with Survival of 28 Years. JAMA 241 , 2542-2543

34 GLICKMAN R M ; ISSELBACHER K J (1980) : Diseases of the small Intestine. 1417-1418 in : Harrison's : Principles of Internal Medicine , 9. Aufl. Int. Student Edition , McGraw-Hill Kogakusha LTD , Tokyo

35 GODWIN JD ; BROWN CC (1975) : Some Prognostic Factors of Patients with Cancer of the Colon and Rectum. J Chronic Dis 28 , 441-454

36 GREENBERGER N J ; TOSKES P P ; ISSELBACHER K J (1980) : Diseases of the Pankreas. 1502-1514 in : Harrison's : Principles of Internal Medicine , 9. Aufl. Int Student Edition , McGraw-Hill Kogakusha LTD , Tokyo

37 HENTSCHEL M (1982) : Pankreas. 561-577 in : Koslowski L ; Irmer W ; Busche K A : Lehrbuch der Chirurgie , 2. Aufl. , F.K. Schattauer , Stuttgart, New York

38 HERMANEK P (1979) : Maligner Tumor - was tun ? in : Hartwich G : Aktuelle Therapie maligner Tumoren. Onkologische Fortbildungsveranstaltung der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

39 HERMANEK P (1981) : Typing, Grading und Staging von Magentumoren. Medica 3 , 172-175

40 HERMANEK P ; GALL F P (1979) : Grundlagen der klinischen Onkologie. Gerhard Witzstrock , Baden - Baden

41 HUGHES ESR (1976) : Long-Term Study of Large-Bowel Cancer. Med J of Australia 2 , 365-368

42 HUMPHREY EW ; KEEHN R J ; HIGGINS GA ; SHIELDS TW (1979) : The Long Term Survival of Patients with Visceral Carcinoma. J Surg Gynecol Obstet 149 , 385-394

43 HUSEMANN B ; LOEW R ; PANHANS W ; SCHELLERER W ; SCHWEIGER M (1977) : Überlebenszeit und Überlebensqualität beim operierten Dickdarmkarzinom. Zentralbl Chir 102 , 1549-1558

44 JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR GASTRIC CANCER (1973) : The general Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery. Jap J Surg 3 , 61-67

45 JURANEK H (1980) : Anleitung zum Vorgehen bei medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten, die mit Unterstützung der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung durchgeführt werden. Chirurgische Universitätsklinik, Abt. für Med. Dokumentation und Datenverarbeitung, Tübingen

46 KAJITANI T ; MIWA K (1979) : Treatment Results of Stomach Carcinoma in Japan, 1963 - 1966 . WHO - CC Monograph No. 2 , WHO - CC , Tokyo

47 KAPLAN E L ; MEIER P (1958) : Non-parametric estimation from incomplete observation. J Amer Statist Assoc 53 , 457-481

48 KIM U ; PAPATESTAS AE ; AUFSES AH (1978) : Factors Influencing Survival of Colorectal Cancer. Mt Sinai J Med (NJ) 45 , 210-214

49 KLAPDOR R ; GRABBE E ; HAGEMANN J ; SOEHENDRA N ; KLOEPPEL G (1980) : Primärdiagnostik und Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms. Wertigkeit und Aussagekraft von ERCP, Sonographie, Computertomographie und Angiographie. Münch Med Wschr 122 , 343-344

50 KLATSKIN G (1977) : Hepatic Tumors : Possible Relationship to use of oral Contraceptives. J Gastroenterology 73 , 386

51 KLINTRUP HE (1966) : Carcinoma of the Pankreas. Acta Chirurg Scand Suppl 362

52 KOBORI O ; MACHIDA T ; HOSAKA S ; KUSAMA S ; SHOJI M ; ISHIKAWA K (1979) : Kritische Untersuchung der Todesfälle bei rezidivierten Magenfrühcarcinomen. Langenbecks Arch Chir 348 , 167-175

53 KOBORI O ; ADACHI S ; KUSAMA S ; SHIMAZU H (1977) : Statistische Analyse von 1186 Magencarcinomen unter besonderer Berücksichtigung fortgeschrittener Fälle. Langenbecks Arch Chir 344 , 83-92

54 KRAGELUND E ; BALSLEV I ; BARDRAM L ; JENSEN HE ; NIELSEN J (1974) : Resectability, Operative Mortality and Survival of Patients in old Age with Carcinoma of the Colon and Rectum. J Dis Colon Rectum 17 , 617-621

55 LA MONT J T ; ISSELBACHER K J (1980) : Diseases of the Colon and Rectum. 1419-1436 in : Harrison's : Principles of Internal Medicine , 9. Aufl. Int. Student Edition , McGraw-Hill Kogakusha LTD , Tokyo

56 LAUREN P (1965) : The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma : Diffuse and so-called Intestinal-Type Carcinoma. Acta Path et Microbiol Scandinav 64 , 31-49

57 LERNER HJ ; GINDES D (1978) : Gastric Carcinoma Survival at the Pennsylvania Hospital 1964 - 1974 . J Surg Oncol 10 , 519-521

58 LOCKHART'MUMMERY JP (1926) : Two hunderd cases of cancer od the rectum treated by perineal excision. Brit J Surg 14 , 110

59 LORCH U (1977) : Prognose des Pankreaskarzinoms. Med. Inauguraldissertation , Chirurgische Universitätsklinik, Universität Tübingen

60 MAC DONALD W C ; RUBIN C (1980) : Cancer, Benign Tumors, Gastritis and other Gastric Diseases. 1385-1392 in : Harrison's : Principles of Internal Medicine , 9. Aufl. Int. Student Edition , McGraw-Hill Kogakusha LTD , Tokyo

61 MANTEL N (1966) : Evaluation of Survival Data and Two New Rank Order Statistics Arising in its Consideration. Cancer Chemother Rep 50 , 163

62 MARTINI G A (1977) : Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms. 529-549 in : Gross R , Schölmerich P : Lehrbuch der Inneren Medizin , 5. Aufl. , F.K. Schattauer , Stuttgart, Basel

63 MAYER E (1971) : Die Größe, Histologie und Lokalisation des Karzinoms am Magen. Med. Inaugural-Dissertation. Universität Tübingen

64 MC DERMOTT FT ; HUGHES ES ; PIHL EA ; MILNE BJ (1980) : Changing Survival Prospects in Carcinoma of the Rectum. Brit J Surg 67 , 775-780

65 MERKLE P (1978) : Stadiengerechte Chirurgische Therapie beim Magenkarzinom. Zeitschr für Allg (Stuttgart) 54 , 118-121

66 METCALF W (1974) : Analysis of Cancer Survival as an Exponential Phenomenon. J Surg Gynecol Obstet 138 , 731-740

67 MING SI'CHUN (1977) : Gastric Carcinoma . J Cancer 39 , 2475-2485

68 MISCHKE H (1975) : Das Magenkarzinom. Med Mschr 29 , 347

69 MISCHKE H (1978) : Pathologisch-Anatomische Grundlagen der Krebsrisikoerkrankungen und des Frühkarzinoms des Magens. Chirurg 49 , 465-472

70 MORGAN RGH ; WORMSLEY KG (1977) : Progress Report. Cancer of the Pankreas. Gur 18 , 550

71 MORRIS MJ ; NEWLAND RC ; PHEILS MT ; MAC PHERSON JG (1977) : Hepatic Metastases from Colorectal Carcinoma : An Analysis of Survival Rates and Histopathology. Austral Nz J Surg 47 , 365-368

72 OATES JA ; BUTLER TC (1967) : Pharmacologic and endocrine Aspects of Carcinoid Syndrome. Adv Pharmacol 5 , 109

73 OKUDA K (1976) : Clinical aspects of hepatocellular carcinoma : Analysis of 134 cases. in : Okuda K ; Peters RL (eds) : Hepatocellular Carcinoma. Wiley , New York

74 OMATA M (1979) : Hepatocellular carcinoma in the USA : Etiologic Considerations. Localization of hepatitis B antigens. J Gastroenterology 76 , 279

75 OOTA K ; SOBIN L H (1977) : Histological Typing of Gastric and Oesophageal Tumors. International Histological Classification of Tumors No. 18 . WHO , Geneva

76 PAPACHRISTOU DN ; FORTNER JG (1980) : Adenocarcinoma of the gastric cardia. The choice of gastrectomy. Ann Surg 192 , 58-64

77 PEIPER I (1972) : Chirurgische Aspekte des Pankreaskarzinoms. Zentralbl für Chir 21 , 706

78 PETO R ; PIKE MC ; ARMITAGE P ; BRESLOW NE; COX DR ; HOWARD SV ; MANTEL N ; McPHERSON K ; PETO J ; SMITH PG (1976) : Design and Analysis of randomized clinical Trials requiring prolonged Observation of each Patient. 1. Introduction and Design. Brit J Cancer 34 , 585-612

79 PETO R ; PIKE MC ; ARMITAGE P ; BRESLOW NE ; COX DR ; HOWARD SV ; MANTEL N ; McPHERSON K ; PETO J ; SMITH PG (1977) : Design and Analysis of randomized clinical Trials requiring prolonged Observation of each Patient. 2. Analysis and Examples. Brit J Cancer 35 , 1-39

80 PICHLMAYER R ; GROTELÜSCHEN B (1978) : Chirurgische Therapie. Springer , Berlin, Heidelberg, New York

81 PIHL E ; HUGHES ES ; MCDERMOTT FT ; MILNE BJ ; KORNER JM ; PRICE AB (1980) : Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid : Cancer specific long-term Survival. A Series of 1061 Cases treated by one Surgeon. J Cancer 45 , 2902-2907

82 PIHL E ; HUGHES ES ; MCDERMOTT FT ; MILNE BJ ; KORNER JM ; PRICE AB (1980) : Carcinoma of the Colon. Cancer sprcific long-term Survival. A Series of 615 Patients treated by one Surgeon. Ann Surg 192 , 114-117

83 PIKE M C ; HOWARD SV ; SMITH P G ; CASOGRANDER J (1976) : Survival Analysis Computer Programm (Surv C). DHSS Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit , Oxford , England

84 ROSEMAN DL ; STRAUS AK (1980) : Staging of the Colon and Rectum. J Surg Gynecol Obstet 151 , 93-95

85 ROGERS LW ; MURPHY RC (1979) : Gastric Carcinoid and Gastric Carcinoma. Morphologic Correlates of Survival. Am J Surg Pathol 3 , 195-202

86 ROTTER W (1978) : Magenkarzinom. 205-211 in : Rotter W : Lehrbuch der Pathologie , Band 1 , 1.Aufl. F.K. Schattauer , Stuttgart , New York

87 SANDRITTER W ; THOMAS C (1977) : Histopathologie. 7. Aufl. , F.K. Schattauer , Stuttgart , New York

88 SCHLAG P ; MEISTER H ; MERKLE P ; HAFERKAMP O ; HERFARTH C (1979) : Prognostische Aspekte des Magenfrühkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 104 , 659-662

89 SCHMIDT H (1973) : Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen Pankreatitis und des Pankreascarcinoms . Chir Praxis 17 , 627-536

90 SCHOENFIELD LJ (1977) : Diseases of the Gallbladder and Biliary System. Wiley , New York

91 SCHOENFIELD LJ (1980) : Diseases of the Gallbladder and Bile ducts. 1489-1498 in : Harrison's : Principles of Internal Medicine , 9. Aufl. Int. Student Edition , McGraw-Hill Kogakusha LTD , Tokyo

92 SEIFART W (1979) : Die therapeutische Situation beim Kolorektalen Karzinom. Arch Geschwulstforsch 49 , 334-338

93 SERFLING H I ; SCHOBER K L (1971) : Karzinom. 414-415 in : Serfling HI ; Schober KL : Spezielle Chirurgie. Barth , Leipzig

94 SERLIN O ; KEEHN RJ ; HIGGINS JR ; HARROWER HW ; MENDELOFF GL (1977) : Factors related to survival following resection for gastric carcinoma : Analysis of 903 cases. J Cancer 40 , 1318-1329

95 SILVERMAN DT ; MURRAY JL ; SMART CR ; BROWN CC ; MYERS MH (1977) : Estimated median survival times of patients with colorectal cancer based on experience with 9745 patients. Am J Surg 133 , 289-297

96 SPIESSL B (1978) : Die Prinzipien des TNM - Systems. SSO , Switzerland 88 , 217-232

97 STAEHLE U (1984) : Die anamnestischen Daten von Patienten mit Krebs des Magen-Darm-Traktes einschließlich Leber, Gallensystem und Pankreas und deren Änderung im untersuchten Zeitraum. Eine statistische Untersuchung an 2939 Fällen aus den Jahren 1958 bis 1977 der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. (Unveröffentlichte Befunde).

98 TOENNESEN K ; FISCHERMAN K ; NOERGAARD T ; OLSEN J (1976) : Gastric Carcinoma. A prospective study of tumor differentation correlated to surgical procedures and survival rate. Scand J Gastroenterol (Suppl) 11 , 107-110

99 TRAPPNELL JE (1979) : Staging of Carcinoma of the Pancreas (Letter). Brit Med J 1 (6161) , 492

100 UICC : INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (1979) : T N M - Klassifikation der malignen Tumoren. 3.Aufl., Springer , Berlin, Heidelberg, New York

101 VOSSCHULTE K (1962) : Pankreaschirurgie. Zentralbl für Chirurgie 28 , 1214

102 WHITTAKER M ; RECTOR A ; DE DOMBAL FT ; GOLIGHER JC (1974) : Prediction of survival following surgery for rectal cancer. Brit J Surg 61 , 922

103 WORLD HEALTH ORGANISATION (1976) : Handbook for standardized cancer registries. WHO offset publication No. 25 , WHO , Geneva

104 WILSON JM ; MELVIN DB ; GRAY GF ; THORBJARNARSON B (1974) : Primary malignancies of the small bowel. Ann Surg 180 , 175

105 WOGAN G (1976) : Aflatoxin in carcinogenesis and its implications in man. In : Okuda K , Peters RL (eds) : Hepatocellular Carcinoma. Wiley , New York

106 WOOD DA ; ROBBINS GF ; ZIPPIN C ; LUM D ; STEARNS M (1979) : Staging of cancer of the colon and cancer of the rectum. J Cancer 43 , 961-968

107 ZUMTOBEL V ; DENECKE H ; HAMPERL D ; HOFFMANN K (1980) : Stadiengerechte Therapie bei Rectumtumoren. Münch Med Wschr 122 , 859-861

108 ZWAVELING A (1976) : Palliative surgical treatment of gastric carcinoma, duration of survival in 217 cases. Arch Chir Neerl 28 , 5-12

LEBENSLAUF

Joachim Kleeberg

Geboren am 19. September 1956 in Tübingen.
Von 1967 bis 1975 Besuch des Ambrosius Blarer Gymnasiums, Gaienhofen, Bodensee.
Im Juni 1975 Abitur am Ambrosius Blarer Gymnasium.
Von Oktober 1975 bis Dezember 1976 Grundwehrdienst bei der Bundeswehr.
Vom Wintersemester 1976/77 bis Sommersemester 1978 Studium der Physik (Diplom) in Tübingen.
Vom Sommersemester 1977 bis Wintersemester 1982/83 Studium der Humanmedizin in Tübingen.
Medizinisches Staatsexamen am 18. April 1983 .
Approbation als Arzt am 25. April 1983 .

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45